

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

207

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Paul André MATHIVAT

Né le 17 Décembre 1907, à CHATEL-GUYON (Puy-de-Dôme)

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

LA FONCTION BILIAIRE
CHEZ LES ICTÉRIQUES

Président : M. LAUBRY, professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1939

ANNÉE 1939
—

THÈSE

N° —
—

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Paul André MATHIVAT

Né le 17 Décembre 1907, à CHATEL-GUYON (Puy-de-Dôme)

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

LA FONCTION BILIAIRE CHEZ LES ICTÉRIQUES

Président : M. LAUBRY, professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

—
1939

Anatomie
 Physiologie
 Physique médicale
 Chimie médicale
 Bactériologie
 Parasitologie et histoire naturelle médicale
 Pathologie médicale et générale
 Pathologie médicale
 Pathologie chirurgicale
 Anatomie pathologique
 Histologie
 Pharmacologie et matière médicale
 Thérapeutique
 Hygiène et médecine préventive
 Médecine légale
 Histoire de la médecine et de la chirurgie

Pathologie expérimentale et comparée
 Hydrologie thérapeutique et climatologie

Clinique médicale

Hygiène et clinique de la première enfance
 Clinique des maladies des enfants
 Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale
 Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
 Clinique des maladies du système nerveux
 Clinique des maladies infectieuses

Clinique chirurgicale

Clinique ophtalmologique
 Clinique urologique

Clinique d'accouchements

Clinique gynécologique
 Clinique chirurgicale infantile et orthopédie
 Clinique thérapeutique médicale
 Clinique oto-rhino-laryngologique
 Clinique thérapeutique chirurgicale
 Clinique propédeutique
 Clinique de la Tuberculose
 Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte
 Clinique de neuro-chirurgie
 Clinique cardiologie
 Assistance médico-sociale

Professeurs sans chaire

MM.
 ROUVIERE.
 LÉON BINET.
 STROHL.
 POLONOVSKI.
 Robert DEBRE
 BRUMPT.
 BAUDOUIN.
 ABRAMI.
 MONDOR.
 LEROUX.
 CHAMPY.
 TIFFENEAU
 HARVIER.
 TANON.
 BALTHAZARD
 LAIGNEL-
 LAVASTINE
 FIESSINGER.
 CHIRAY.
 LOEPER.
 CARNOT.
 Marcel LABBE
 CLERC.
 LEREBoullet
 NOBECOURT.
 H. CLAUDE.
 COUGEROT.
 GUILLAIN.
 LEMIERRE.
 CUNEO.
 GOSSET.
 GREGOIRE.
 LENORMANT.
 TERRIEN.
 CHEVASSU.
 LEVY-SOLAL.
 COUVELAIRE.
 JEANNIN.
 MOCQUOT.
 OMBREDANNE
 RATHERY.
 LEMAITRE.
 Pierre DUVAL
 VILLARET.
 TROISIER
 MATHIEU.
 Clovis VINCENT.
 LAUBRY.
 N...
 HAZARD.
 HOVELACQUE
 MULON.
 OLIVIER.
 SANNIE.
 VERNE.

II. — Agrégés en exercice

MM.
 AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIETY Pathologie médicale.
 FENARD Henri Pathologie médicale.
 BERNARD Et. Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.). Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 CHEVALLIER Pathologie médicale.
 DOGNON Physique
 FUNCK-
 BENTANO Pathologie chirurgicale.
 FEY Urologie.
 GAILLARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.

MM.
 DE GAUDART
 D'ALLAINES .. Pathologie chirurgicale
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie
 HUGUENIN Anatomie pathologique
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOUL Obstétrique.
 LAROCHE Guy. Pathologie médicale
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.

LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 LEVY (M^{re} J.) .. Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MENEGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PETIT-
 DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.

MM.
 PIEDELIEVRE.. Médecine légale
 PORTES Obstétrique.
 RENARD..... Ophtalmologie.
 RICHEL Physiologie.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.
 AGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-
 BERT Physiologie.
 HEITZ-BOYER.. Pathologie chirurgicale.

MM.
 LARDENNOIS .. Pathologie chirurgicale
 NEVEU-
 LEMAIRE.. Parasitologie.
 LE LORIER ... Obstétrique.
 SCHWARTZ ... Pathologie chirurgicale.
 VAUDESCAL ... Obstétrique.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.
 ALAJOUANINE..
 AUBERTIN
 BRULE
 CPABROL
 DONZELOT ...
 DUVOIR
 LIAN
 PASTEUR- VAL-
 LERY-RADOT..
 SEZARY
 } Clinique médicale.

MM.
 BASSET
 BROCC
 CADENAT
 GATELLIER ...
 MOURE
 QUENU
 VELTER
 } Clinique chirurgicale
 ECALLE
 METZGER
 } Clinique obstétricale

V. — Chargés de cours

MM.
 CHAILLEY-BERT, agrégé Education physique.
 LEDOUX-LEBARD Radiologie clinique.
 RUPPE Stomatologie.
 WEILL-HALLÉ Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MON PERE

A MA MERE

A NOTRE MAITRE

Monsieur le Professeur Agrégé ETIENNE CHABROL
Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine

*Qui nous a inspiré ce travail, reflet
modeste de l'hommage que nous tenons
à rendre ici à ses magnifiques recherches
sur les ictères.*

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

Stage

Monsieur le Professeur LEJARS (*in memoriam*)

Monsieur le Professeur BEZANÇON

Monsieur le Professeur CHARLES LAUBRY

Externat

Monsieur le Professeur LEJARS (*in memoriam*)

Monsieur le Docteur GEORGES HEUYER

Monsieur le Professeur Agrégé PASTEUR VALLERY-RADOT

Monsieur le Professeur Agrégé ETIENNE CHABROL

Monsieur le Docteur CELICE

Monsieur le Docteur MARCHAL

Internat

Monsieur le Professeur LEVY-SOLAL

Monsieur le Docteur GILBERT-DREYFUS

Monsieur le Professeur Agrégé PASTEUR VALLERY-RADOT

Monsieur le Professeur Agrégé ETIENNE CHABROL

Monsieur le Professeur CHARLES LAUBRY

INTRODUCTION

L'ictère demeure, à coup sûr, le plus objectif des troubles de la fonction biliaire.

Il constitue, avec la décoloration des selles et la teinte brun acajou de l'urine, l'expression même de la rétention des pigments. Depuis toujours, de magistrales descriptions cliniques lui ont été consacrées.

Sur le plan biologique, c'est aussi et d'abord les perturbations de la fonction pigmentaire, que les observateurs ont cherché à saisir. Leurs investigations se sont portées essentiellement sur l'examen des selles, et surtout sur le bocal d'urine, où depuis longtemps la réaction de Gmelin a permis d'individualiser la cholurie pigmentaire. Pour être classique, « le plus ancien des procédés n'en demeure pas moins le plus mauvais ».

Et dès l'aube du XX^e siècle, la pathologie hépatique ne put faire autrement que de suivre l'orientation nouvelle imprimée à toutes les branches de la pathologie, et suivant laquelle les recherches jusque-là cantonnées dans le bocal d'urine et l'examen des selles furent en quelques années transposées dans l'étude du sérum sanguin.

« Et ce n'est point l'effet du hasard si les cliniciens de cette époque ont vu en même temps surgir : la cholémie pigmentaire (GILBERT, HERSCHER et POSTERNAK) (1903) et la cholestérinémie (CHAUFFARD, LAROCHE et GRIGAUT, 1909).

L'ictère apparaît dès lors comme un trouble, non plus univoque de la fonction pigmentaire, mais bien comme une perturbation métabolique complexe à laquelle prennent part tous les éléments constitutifs de la bile aussi bien sels biliaires et cholestérol que pigments biliaires.

Mais c'est le sel biliaire qui opposa la plus vive résistance aux chercheurs. Dès 1920 cependant, MM. E. CHABROL et H. BÉNARD arrivent à déceler dans le sérum sanguin des malades atteints d'ictère catarrhal, 0 gr. 10 pour 1000 de sels biliaires. Et désormais il ne nous est plus possible d'avancer dans l'étude de la fonction biliaire chez les ictériques, sans rendre à M. le Professeur agrégé CHABROL l'hommage le plus admiratif et le plus respectueux, pour ses remarquables recherches sur cette question. Plus de vingt ans de son existence médicale y ont été consacrés. Quand nous avons eu, il y a deux ans, l'honneur d'être son interne, nous arrivions à une période très largement fructueuse, puisque déjà M. le Professeur agrégé E. CHABROL avait mis au point, avec ses collaborateurs CHARONNAT, A. BUSSON et Jean COTTET, la diazo-réaction limite et la réaction phospho-vanillique. Nous avons pu, sous l'impulsion de notre Maître, appliquer à quelque 150 ictériques ces deux procédés de dosage des pigments et sels biliaires dans le sang. Et nous pouvons dire, comme ce modeste travail en fait foi, que ces méthodes se sont montrées riches en enseignements dans l'étude de la fonction biliaire chez les ictériques, tant du point de vue diagnostic que du point de vue pronostic et thérapeutique.

Nous tenons aussi à exprimer notre reconnaissance aux collaborateurs de M. le Professeur agrégé ETIENNE CHABROL, nous renouvelons ici notre témoignage d'affection à ceux qui comptent parmi nos collègues et amis, Jean COTTET et André BUSSON. Et enfin, nous ne voulons pas manquer de souligner l'aide constante et précieuse que nous a apportée, dans le domaine technique, Mme BRICON, infirmière du Laboratoire.

CHAPITRE I

Quelques procédés habituellement utilisés
pour explorer la fonction biliaire chez les ictériques

L'ensemble des troubles de la fonction biliaire chez les malades atteints d'ictère doit être envisagé sous trois angles bien distincts :

- 1° Etude de la fonction pigmentaire (bilirubine).
- 2° Etude de la fonction saline (acide cholalique).
- 3° Etude de la fonction cholestérol.

C'est en fait le métabolisme de ces trois éléments qui s'avère profondément perturbé au cours des ictères.

I. — PROCÉDES UTILISÉS POUR APPRÉCIER LES TROUBLES DE LA FONCTION PIGMENTAIRE

A. — La bilirubine

Que le pigment biliaire provienne de la matière colorante du sang, c'est-à-dire de l'hémoglobine, c'est un point sur lequel tout le monde est d'accord.

Les divergences commencent lorsqu'il s'agit de fixer le point précis où, dans l'organisme, s'opère cette transformation de l'hémoglobine en bilirubine.

Depuis longtemps, en France, deux opinions s'affrontent quand il s'agit de localiser le siège de la pigmento-genèse. Deux théories opposent leurs arguments :

— L'une fait de la biligénèse « un processus intra-hépatique où la cellule du foie joue un rôle essentiel dans la formation du pigment qu'elle construit avec les matériaux que lui apporte le sang ».

— L'autre, professée en France par WIDAL et ses élèves, notamment M. BRULÉ, admet que la bilirubine arrive préformée au foie qui n'a plus qu'à l'excréter. La cellule hépatique élimine le pigment comme la cellule rénale, l'urée.

Quel que soit le mécanisme de la pigmentogénèse, il ne nous appartient pas de le discuter ici.

Ce qui s'avère certain, c'est que la rétention bilirubinique, trouble essentiel de la fonction pigmentaire, donne naissance

au trait clinique fondamental du syndrome ictère, la coloration jaune du tégument.

Et il est logique que depuis longtemps on ait cherché à en saisir le reflet biologique :

- dans le bocal d'urine,
- dans le sang,
- dans les selles,
- et enfin sur la bile elle-même prélevée par tubage duodénal.

Nous allons passer en revue les différentes méthodes proposées pour déceler la présence de la bilirubine dans ces différents milieux, et pour en préciser la teneur par des dosages quantitatifs.

1° RECHERCHE DANS LES URINES

C'est dans les urines, si particulières aux ictériques, urines d'un jaune foncé ou d'un brun verdâtre, que l'on a depuis très longtemps pratiqué l'ancienne réaction de Gmelin.

— *Réaction de Gmelin* :

Son principe est basé sur la coloration verte obtenue par formation de la biliverdine, produit d'oxydation de la bilirubine. Mais cette réaction classique est grossière, et, pour déceler une faible quantité de pigments, il vaut mieux avoir recours à la réaction de Grimbert.

— *Réaction de Grimbert* :

Cette réaction a été décrite dès 1905. On précipite les pigments de l'urine par le chlorure de baryum. Le précipité isolé par filtration est chauffé au bain-marie avec de l'alcool chlorhydrique à 5 %.

Si l'urine renferme des pigments, le liquide qui surnage est teinté en vert, coloration dont l'apparition peut être favorisée par l'addition de quelques gouttes d'eau oxygénée.

2° RECHERCHE DANS LE SANG

« Dans le sang, la recherche des pigments biliaires est fondamentale. C'est elle qui montre l'hyperbilirubinémie qui est

à l'origine de toute jaunisse, et qui, en dernière analyse, définit l'ictère » (CARRIÉ).

Deux dates importantes sont à retenir dans l'histoire de la cholémie pigmentaire : 1903 et 1913.

Deux noms aussi : celui de GILBERT et celui d'HYMANS VAN DEN BERGH, le premier attaché à la découverte de la cholémie physiologique et aux premiers principes de la cholémimétrie, le second, à un procédé de dosage qualitatif et quantitatif de la bilirubine dans le sang, procédé dont les méthodes actuelles n'ont fait que s'inspirer.

En 1903, GILBERT, HERSCHER et POSTERNAK montrent, les premiers, qu'il existe dans le sang à l'état normal une quantité minime de bilirubine. GILBERT signale que cette cholémie physiologique ne s'accompagne pas de cholurie. Celle-ci ne se découvre que pour un taux donné d'hypercholémie. Il existe donc des hypercholémies sans cholurie, et c'est dès lors qu'apparaît toute l'importance de l'examen du sang dans les rétentions pigmentaires.

GILBERT et HERSCHER utilisent pour déceler la présence du pigment dans le sérum le principe de la réaction de Gmelin. L'addition d'acide nitrique nitreux donne naissance à un anneau bleu qui apparaît à la limite du coagulum fibrineux, et qui caractérise la présence de la bilirubine dans le sang. L'apparition de cet anneau correspondrait à une teneur en bilirubine de 1 pour 40.000 environ. En suggérant la pratique de dilutions successives qui permet de noter le moment où apparaît la réaction, GILBERT posait en même temps les premiers jalons du dosage quantitatif de la bilirubine, de la cholémimétrie.

Cette méthode a marqué véritablement une étape de toute première importance dans l'étude de la fonction biliaire chez les malades atteints d'ictère. Elle a permis d'entrevoir des faits du plus haut intérêt pratique, en donnant pour la première fois la possibilité aux observateurs de comparer les teneurs de bilirubine de différents ictères et de suivre, dans le temps, les variations de la cholémie pigmentaire chez un même ictérique.

En 1913, HYMANS VAN DEN BERGH, d'Utrecht, dose la bilirubine du sérum sanguin en utilisant la réaction diazoïque décrite par EHRLICH.

Il mélange 1/2 cc. de sérum à 1 cc. d'alcool à 95 %. Le précipité d'albumine qui se forme est éliminé par centrifugation. Le liquide clair qui reste est additionné de quelques gouttes du réactif d'Ehrlich à l'acide sulfanilique et nitrique de sodium. La coloration rouge qui prend ainsi naissance est comparée à des solutions étalonnées de sulfocyanure de fer dans l'éther. Cette réaction très sensible permet de mettre en évidence avec précision des doses de bilirubine à des taux de concentration extrêmement faible, 1 sur 1.500.000, par exemple.

Toutefois, cette réaction offre dans sa production et son développement des modalités auxquelles HYMANS VAN DEN BERGH a accordé une importance que les travaux modernes ne semblent pas avoir sanctionnée.

Dans certains cas, la réaction se produit sans addition préalable d'alcool, c'est la réaction directe. D'autres fois, cette réaction ne se développe qu'après addition d'alcool, c'est la réaction indirecte. Elle peut être également prompte et immédiate, ou ralentie et retardée. L'auteur a voulu établir sur ces données une discrimination étiologique des ictères. Les réactions directes et promptes seraient le fait des grands ictères rétentionnels, ictères par obstruction mécanique des voies biliaires. Les réactions indirectes et ralenties apporteraient la signature de l'origine hémolytique ou cellulaire du syndrome ictère : « On peut trouver dans le sang, dit cet auteur, deux sortes de biliburine : 1° une biliburine existant dans la bile et dans le sérum, s'il y a ictère par rétention, qui serait la substance secrétée vers l'extérieur par le foie et résorbée dans le sang en cas d'ictère ; 2° une autre un peu différente de la première par sa composition chimique, et destinée à être secrétée par les cellules hépatiques, cette sécrétion n'ayant pas eu lieu ».

Bien que ces faits soient du plus haut intérêt et pour séduisante que soit la théorie d'HYMANS VAN DEN BERGH, codi-

fiant ainsi les ictères en mécaniques et dynamiques, il ne semble pas que l'on puisse en inférer une classification étiologique de ce syndrome. En 1922, M. BRULÉ, GARBAN et Ch. WEISMANN ont montré combien fragile apparaissait une semblable conception.

En 1918, FOUCHET, d'Angers, propose une technique nouvelle de dosage. Son procédé, facile et simple, consiste à mélanger le sérum à examiner avec une solution d'acide trichloracétique et de perchlorure de fer. Les pigments biliaires entraînés dans le précipité albumineux qui prend ainsi naissance offrent une coloration verte dont l'intensité est proportionnelle au degré de la cholémie. En comparant la teinte obtenue à des étalons, on arrive à avoir des résultats dont l'approximation est plus qu'intéressante.

Pour ingénieux que soient ces différents procédés de dosages de la bilirubine dans le sang, il n'en reste pas moins qu'ils manquent de concordance dans leurs résultats.

C'est ainsi que les chiffres d'HYMANS VAN DEN BERGH sont près de 20 fois inférieurs à ceux de GILBERT et HERSCHER, et ces derniers se montrent en moyenne deux fois plus élevés que ceux fournis par l'échelle colorimétrique de Fouchet :

— GILBERT et HERSCHER fixent à 0 gr. 028 pour 1.000 le taux de la cholémie physiologique.

— HYMANS VAN DEN BERGH le localise entre 0 gr. 001 et 0 gr. 0025 pour 1.000

Plus près de nous en 1925, HERZFELD et HAEMMERLI fournissent des chiffres encore plus élevés. Noël FIESSINGER et WALTER rapportent, dans leur Traité de l'exploration fonctionnelle du foie, les résultats précis de dosage de bilirubine effectués par ces deux auteurs et ils écrivent que : « le taux normal de la cholémie pigmentaire serait en moyenne de 0 gr. 06 par litre et qu'il faut environ 1 gramme pour faire apparaître un ictère. Dans les obstructions du cholédoque, le taux de bilirubine du sérum peut atteindre de 2 à 4 grammes par litre ».

Mais si les troubles de la fonction biliaire entraînent des perturbations en amont de la glande hépatique, il n'en reste

pas moins que l'on a cherché également à en trouver le reflet en aval du foie. Et si l'examen des urines et du sang donne le reflet de l'exploration de la fonction biliaire par le pôle sanguin, l'examen des selles et l'examen de la bile qui s'écoule d'une fistule vésiculaire, ou plus simplement qui est recueillie par la sonde d'Einhorn, en fournissent les renseignements liés à l'exploration du pôle intestinal.

3° RECHERCHE DANS LES SELLES

« Les pigments que l'on retrouve dans les selles sont des pigments modifiés ». La bilirubine a subi au cours de la traversée digestive une réduction totale. Aussi, les selles ne renferment-elles que de l'hydrobilirubine, ou stercobiline.

CHAUFFARD et RENDU, reprenant la méthode préconisée par GRIMBERT pour la recherche du pigment dans les urines, utilisent le procédé par la fluorescence à l'acétate de zinc.

TRIBOULET, modifiant quelque peu un procédé utilisé déjà par SCHMIDT, emploie une réaction obtenue par l'addition à une quantité minime de selles diluées, de quelques gouttes de sublimé acétique. On obtient ainsi, le plus souvent, après un contact qui demande à être prolongé pendant 24 heures, une coloration rose qui est celle de l'urobiline.

Cette dernière méthode facile peut être utilisée dans la pratique courante. Au cours des grandes rétentions, elle permet quelquefois de saisir des décharges fugaces de stercobiline, mettant ainsi en évidence certaines variations pigmentaires qui ne manqueraient pas de passer cliniquement inaperçues.

Certains auteurs étrangers, tels MULLER et GEHRHARDT, VAN BRUSCH et RETLAW, WILBUR et ADDIS, ont voulu doser la stercobiline. Etant donnée la destinée de ce corps, dont une partie est détruite, l'autre absorbée dans l'intestin, on conçoit qu'il soit impossible de vouloir tirer quelques enseignements utiles de recherches encore très imparfaites.

4° RECHERCHE SUR LA BILE PRÉLEVÉE PAR TUBAGE DUODÉNAL

La pratique du tubage duodéal pour explorer les troubles de la fonction biliaire chez les ictériques, est de date relativement récente.

Nous rappellerons ici la communication de M. E. CHABROL et H. BÉNARD et GAMBILLARD, en 1922, qui constitue le point de départ d'une série de travaux sur ce sujet.

Il ne nous appartient pas de décrire ici la technique du tubage effectué à l'aide de la sonde d'Einhorn. Ce qu'il faut retenir, ce sont les remarques faites après plusieurs centaines de tubages par MM. E. CHABROL, H. BÉNARD et GAMBILLARD. Ces auteurs admettent comme dignes d'intérêt « les liquides jaune d'or qui ont une concentration en bilirubine de 1 pour 4.000, et rejettent délibérément les concentrations de 1 pour 10.000, pour 7.000, voire même pour 5.000 ».

Dans ces liquides, le dosage de la bilirubine peut y être effectué selon le procédé de Fouchet, que nous avons décrit à propos de la cholémimétrie et qui peut être utilisé sans aucune modification.

E. CHABROL, H. BÉNARD et GAMBILLARD utilisent un colorimètre pour calculer le taux des pigments d'un suc biliaire donné. Leur solution-étalon à base de bicromate de potasse correspond à une teneur en bilirubine de 1 pour 8.000.

Les méthodes de Gilbert et Herscher, celles d'Hymans van den Bergh peuvent être également utilisées pour doser la bilirubine dans le liquide duodéal.

CHIRAY et LEBON en ont, dans leur Traité : « Tubage duodéal et applications cliniques », précisé les modalités.

B. — L'urobiline

Toutes ces méthodes d'un intérêt plus ou moins grand décelent la présence du pigment biliaire vrai, la bilirubine. Pendant longtemps on a voulu attacher une importance considérable à un autre pigment biliaire, bilirubine réduite et hydratée que l'on appelle hydro-bilirubine ou urobiline.

« C'est le pigment du foie malade », écrivait M. HAYEM.

« Elle traduit un défaut de fixation de la stercobiline, par le foie, rectifie la théorie entéro-hépatique ».

« Nullement, répondent MM. GILBERT, HERSCHER et BRULÉ, l'urobiline est le témoin d'une rétention biliaire modérée, elle est le reflet d'une cholémie pigmentaire légère. Lorsque l'ictère s'accuse, la bilirubine du sang n'est pas transformée en urobiline, le rein et les tissus manquant à leur tâche réductrice, et l'urobilinurie fait place à la bilirubinurie ».

C'est assez dire que depuis longtemps on a cherché à découvrir ce pigment réduit et hydraté, et à en pratiquer le dosage dans les différents milieux de l'économie, mais surtout dans l'urine et dans le sang.

Nous ne ferons qu'indiquer très succinctement les différentes méthodes préconisées, étant donné que nous envisageons ici avant tout l'étude de la fonction biliaire dans les ictères francs, là précisément où le rôle de l'urobiline semble nettement au second plan.

JAFFÉ, en 1868, en isolant le premier ce pigment, avait déjà proposé sa reconnaissance par l'étude des bandes d'absorption spectroscopiques par la recherche de la fluorescence verte en présence des sels de zinc.

GRIGAUT, en 1909, propose une méthode nouvelle dans le sang et les humeurs, et contribue plus que tout autre à préciser les fluctuations de l'urobiline dans l'organisme.

Pour BRULÉ, le vieux procédé de SCHLESINGER qui, en oxydant lentement l'urobilinogène, décèle directement l'urobiline, serait de beaucoup le meilleur.

On a voulu aussi effectuer des dosages d'urobiline.

Dès 1913, BRUGCH et REZTLAFF, FLATOW et BRUNNEL se servent des méthodes colorimétriques. WILBUR et ADDIS utilisent le principe des dilutions progressives et notent le moment où disparaissent les bandes d'absorption spectroscopique.

« Ces diverses méthodes ne sont en fait que des expé-

dients... dont aucun n'a la valeur d'un dosage précis et rigoureux, ce qui restreint leur usage et leur portée » (CARRIÉ).

Ainsi, il apparaît déjà, aux termes de cet aperçu rétrospectif sur l'orientation des recherches ayant trait à l'étude de la fonction pigmentaire, que c'est avant tout l'examen des urines et du sang qui a été le plus fertile en enseignements pratiques.

Pour nous, il est une date qui demeure hautement significative, c'est celle où la pathologie hépatique transposant sous l'impulsion de Gilbert dans l'examen du sang les recherches jusque-là cantonnées sur les selles ou le bocal d'urine, apparut véritablement transformée par la découverte de la cholémie pigmentaire physiologique.

II. — PROCÉDES UTILISÉS POUR APPRÉCIER LES TROUBLES DE LA FONCTION SALINE

La rétention pigmentaire, pour être la plus objective, est loin de définir à elle seule les troubles de la fonction biliaire au cours des ictères. Procédant d'un mécanisme beaucoup plus complexe, la rétention saline n'en est pas moins une perturbation fréquente que l'on voit s'objectiver en clinique, rarement il est vrai, sous les traits d'une bradycardie ou d'un prurit tenace. Ce sont là deux signes qu'il est devenu classique d'attribuer à l'intoxication par les sels biliaires. Ceux-ci, acide glycocholique et taurocholique, représentent la combinaison d'un élément ternaire commun, l'acide cholalique, avec deux acides aminés, le glycocholé et la taurine.

On a cherché à les individualiser par toute une série de procédés chimiques, physiques ou biologiques qui ont trouvé tour à tour :

- dans l'urine,
 - dans les matières,
 - dans la bile,
 - et dans le sang,
- un vaste champ d'investigations.

I° Recherches des sels biliaires dans l'urine

a) MÉTHODES CHIMIQUES.

C'est avant tout la *réaction de Pettenkofer*, décrite en 1846 et précisée en 1908 par VILLE et DERRIEN. L'addition d'acide sulfurique, puis de sucre de canne, ou plus simplement de furfurol à une urine riche en sels biliaires, détermine le développement d'une coloration rouge-pourpre. Cette réaction est caractéristique du noyau cholalique. Toutefois, elle n'est pas absolument spécifique, et plusieurs procédés lui ont été substitués, qui ont tous pour principe de pratiquer la réaction après extraction préalable des sels biliaires. Telles sont les méthodes préconisées par DENIGÈS, MEILLÈRE, Marcel LABBÉ et DOUMER.

b) MÉTHODES PHYSIQUES.

Réaction de Hay. Ce sont les travaux de FRAENKEL et CLUZET (1901), ceux de CHAUFFARD et GOURAUD (1901), qui ont contribué à introduire en France la réaction décrite en 1886 par MATHEW HAY.

C'est le classique procédé à la fleur de soufre, basé sur les variations de la tension superficielle, qui diminue dans les urines par la présence des sels biliaires. On pratique de la manière suivante : les urines doivent être fraîches et filtrées, la fleur de soufre bien sèche. On en saupoudre la surface de l'urine de façon à ce qu'il n'en arrive aucune parcelle au contact de la paroi du verre qui la contient. Celui-ci est observé par transparence. On aide à la réaction par de légères secousses imprimées à la paroi. Au bout de 10 minutes, un quart d'heure maximum, la fleur de soufre doit en même temps qu'elle s'étale, tomber au fond du verre si l'urine contient des sels biliaires.

BRULÉ et GARBAN se sont faits les défenseurs de cette réaction, qui, pour n'être pas d'une spécificité rigoureuse, n'en conserve pas moins une certaine valeur, pour la recherche clinique des sels biliaires dans l'urine.

Stalagmométrie. — Ce procédé plus scientifique que la réaction de Hay a été utilisé pour l'étude de l'urine des ictériques par LYON-CAEN en 1910, puis par STEENSMA, et par GILBERT et E. CHABROL en 1920. Cette méthode, qui apprécie d'une manière plus rigoureuse les variations de la tension superficielle des liquides, utilise un compte-gouttes « dont le nombre de gouttes données pour un même volume de liquide, varie suivant la tension superficielle de l'urine examinée ». E. CHABROL, H. BÉNARD et GAMBILLARD utilisent la pipette de Duclaux étalonnée pour donner 100 gouttes pour 5 cc. d'eau distillée. La tension superficielle de l'urine s'exprime suivant la formule :

$$Tu = 1.000 \times A/N \times D$$

1.000 étant la tension superficielle de l'eau distillée,

A, le nombre de gouttes d'eau distillée,

N, celui de l'urine à examiner,

D, la densité de cette urine.

« Cette technique nous paraît offrir sur la réaction de Hay, le double avantage de la rapidité et de la précision. Elle permet de fixer les résultats par des chiffres ; d'autre part, grâce à la statistique que nous avons établie en 1920 avec MM. GILBERT et BÉNARD, elle échappe aux grosses critiques dont sont passibles toutes les méthodes physiques indirectes. Voici en quelques mots les éléments de cette statistique, sous le contrôle de l'observation clinique, la stalagmométrie de 400 urines normales où pathologiques nous a permis de dire :

« Lorsque la tension superficielle d'une urine est inférieure à 850, on est, 90 fois sur cent, en présence d'un ictérique ou d'un malade atteint d'affection hépatique avérée.

Pour les tensions comprises entre 850 et 900, le foie est en cause dans 60 % des cas.

Entre 900 et 1.000, la proportion est beaucoup moindre : elle tombe à 30 %.

C'est en nous basant sur ces données que nous avons choisi le chiffre de 850 comme tension superficielle de présomption en faveur des sels biliaires. Toutes les fois que la tension

d'une urine est au-dessous de ce chiffre, nous avons 9 chances sur 10 d'être en présence d'un hépatique. Nous ne pouvons pas dire davantage. Cette règle de mesure qui tient compte des causes d'erreur imputables au pH et au chlorure de sodium, nous semble répondre utilement aux besoins de la clinique quotidienne ». (E. CHABROL : Exploration de la Fonction Biliaire du Foie).

Dosage : Certains auteurs, E. et Ed. DOUMER, ont mis au point une technique de dosage des sels biliaires dans l'urine, en établissant les lois de l'action abaissante des sels biliaires en solution chlorurée sodique. Ce procédé, assez complexe, ne semble pas avoir eu jusqu'ici de portée pratique.

2° Recherches des sels biliaires dans les selles

a) MÉTHODES CHIMIQUES.

TRIBOULET, en 1910, préconise la recherche des sels biliaires dans les fèces par la réaction de Pettenkofer. Mais nous verrons plus tard comment cette réaction est passible de graves objections qui l'ont fait abandonner aussi bien dans l'exploration des selles, que dans celle des urines.

b) MÉTHODE BIOLOGIQUE.

Epreuve des hémococonies. — C'est un procédé qui permet de juger indirectement du passage des sels biliaires dans l'intestin. C'est l'absorption intestinale des graisses qui est en jeu, on en trouve le reflet par la recherche dans le sang de particules ultra-microscopiques : les hémococonies.

RAEHLMANN, puis NEUMANN, et LEVA avaient constaté la présence dans le sang, de particules ultra-microscopiques animées de mouvements browniens dont l'augmentation leur paraissait liée à l'absorption des graisses.

En 1910, LEMIERRE et BRULÉ montrent que ces granulations s'accroissent en nombre après un repas riche en graisse, cet accroissement étant directement proportionnel

à la quantité de graisse ingérée. Etant donné le rôle que jouent les sels biliaires dans l'absorption des graisses, ces auteurs en ont induit que des modifications des hémocoanies doivent apparaître lorsque l'excrétion biliaire est troublée. LEMIERRE et BRULÉ font donc absorber à des malades atteints d'ictère, par obstruction calculeuse ou cancer des voies biliaires, 50 grammes de beurre. Quand la rétention est complète, les hémocoanies sont absentes du sang : « La bile ne passe alors qu'incomplètement, les hémocoanies n'apparaissent qu'en petites quantités et quand l'afflux biliaire redevient normal, les hémocoanies redeviennent abondantes ».

Des recherches poursuivies par LEMIERRE, WEIL et LAUDAT permettent de constater que contrairement aux données habituellement admises « l'absence de sels biliaires dans l'intestin entrave presque absolument l'absorption des graisses », tandis qu'au contraire l'absence de suc pancréatique ne la gêne que d'une façon minime.

3° Recherches des sels biliaires dans la bile, par tubage duodénal

La bile contient, à l'état normal, 12 grammes de sels biliaires par litre. D'aucuns ont pu préconiser leur recherche par la réaction de Pettenkofer. Notre Maître Monsieur le Professeur Agrégé Etienne CHABROL, écrivait dès 1932 : « Il ne faut guère compter sur les réactions chimiques pour avoir un aperçu des sels biliaires que renferme la bile duodénale. Leur accorderait-on la double qualité d'être précises et étroitement spécifiques, ce qui n'est pas, que ces techniques conserveraient le grave inconvénient d'être beaucoup plus longues que les méthodes physiques.

Les quantités de glyco-taurocholates renfermées dans la bile sont d'un ordre suffisamment élevé pour que les variations de la tension superficielle permettent d'en effectuer facilement la mesure ». Et M. E. CHABROL poursuit dans son étude de la fonction biliaire, après avoir conseillé d'opérer sur un liquide duodénal dilué : « La dilution a précisément pour but de ramener à l'arrière-plan les substances

dénivellantes, telles que dérivés albuminoïdes, oléates et savons, susceptibles d'intervenir comme autant de causes d'erreurs, mais dont la proportion reste infime en regard des glycotaurocholates ».

4° Recherches et dosages des sels biliaires dans le sang

Parlant de la recherche des sels biliaires dans les urines, GRIMBERT écrivait en 1914 « une méthode pratique, sûre et rapide, pour la recherche des sels biliaires, est encore à trouver ».

Cette affirmation, plus encore peut-être qu'à l'examen des urines, mérite de s'appliquer à la recherche et au dosage des sels biliaires dans le sang.

Si nous savons qu'à l'état physiologique l'acide cholalique existe dans la bile au taux considérable de 12 grammes par litre, pendant longtemps il a échappé dans le sang, aux investigations des chercheurs.

Certes, « le mode idéal de dosage selon Louis CUNY, consisterait à isoler quantitativement les sels biliaires et à les peser ». En pratique, ce procédé n'est susceptible de s'appliquer qu'aux liquides qui, comme la bile, contiennent des quantités importantes de sels biliaires. Dans le sang, où ceux-ci se trouvent en quantité minime, une telle méthode se heurte à des difficultés qui tiennent autant à la complexité du milieu sanguin, qu'à sa faible teneur en acides biliaires.

Notre ami Jean COTTET passe en revue dans sa thèse, les différentes méthodes de dosage des sels biliaires appliquées au sang. Nous ne pouvons faire autrement que de prélever de larges emprunts à cette importante monographie qui fait autorité sur la question.

L'auteur envisage deux types de méthodes, celles qui n'ont pas reçu d'applications cliniques et qui restent du domaine du Laboratoire : ce sont les méthodes biologiques, physiques et gazométriques. Celles, d'autre part, qui ont été couramment utilisées et dont le lien commun demeure le principe de la colorimétrie.

Nous n'insisterons pas sur les premières. Basées sur l'étude de l'hémolyse du globule rouge, ou sur les variations de la tension superficielle du sérum sanguin, elles ne sauraient représenter un procédé rigoureux et spécifique. Hémolyse et tension superficielle comportent, dans leurs fluctuations, un si grand nombre et une telle complexité de facteurs, que le rôle du sel biliaire risque fort de ne plus apparaître avec toute la netteté désirable.

Quant aux méthodes colorimétriques, elles prirent corps dès 1847, époque à laquelle MOLESCHOTT applique au sérum d'un ictérique la réaction que venait de décrire Pettenkofer, pour la recherche de sels biliaires dans les urines, et la trouve positive.

Dès lors, toute une série de procédés dérivés de cette réaction font éclosion en quelques années, d'autant qu'en France LEMIERRE et BRULÉ attirent l'attention des chercheurs sur le dosage des sels biliaires dans le sang, en mettant à l'ordre du jour, la question des ictères dissociés.

En 1916, HOOVER et BLANKENHORN utilisent la propriété que possèdent les sels biliaires du plasma, de dialyser à travers des sacs de colodion. La réaction de Pettenkofer pratiquée sur le dialysat est ensuite contrôlée par la bande d'absorption au spectroscope.

En 1920, GILBERT, E. CHABROL et BÉNARD mettent au point un procédé qui leur permet de trouver 10 à 20 cgr. de sels biliaires par litre, dans le sérum des cholémiques, dont la bilirubine oscille entre 0 gr. 50 et 1 gramme de pigments pour 1.000.

Voici la technique de cette méthode qui marque une étape importante dans la connaissance de la cholestémie des ictériques : dans un premier temps, on précipite 2 cc. de sérum à analyser par 20 cc. d'alcool à 45 %. Le tout est porté au bain-marie pendant quelques minutes jusqu'à l'ébullition. On filtre à chaud. Dans un deuxième temps, le résidu du filtrat évaporé est trituré dans 5 cc. d'acide sulfurique pur dilué de moitié. On centrifuge et on ajoute au liquide ainsi obtenu, une goutte de la solution de furfurol à 1 %.

Après avoir agité, on maintient au bain-marie à 60 % pendant 5 minutes. En cas de réaction positive, il se développe une coloration brun foncé. L'examen spectroscopique montre dans le vert une bande d'absorption caractéristique, mais nettement appréciable que pour les solutions ayant une concentration en sels biliaires, au moins égale à 1 sur 10.000, soit 0 gr. 10 par litre.

En 1927, BARÉTY a repris dans sa thèse, cette méthode, en lui apportant quelques modifications de détail.

Tous ces procédés dérivent de la réaction de Pettenkofer.

En 1925, HERZFELD et HAEMMERLI ont utilisé un principe nouveau, la réaction de Dreschel, où l'acide phosphorique remplace l'acide sulfurique.

Enfin, en 1926, PELLZWEIG et BARRON, puis SZILLARD proposent : les premiers, une réaction colorimétrique qui se rapproche de celle préconisée par LIEBERMAN-BURCHARD, pour le dosage du cholestérol.

Le second précipite les sels biliaires, le glycocholate surtout, par le chlorure ferrique, et dose par colorimétrie, le fer ainsi combiné.

Si nous nous sommes quelque peu étendu sur ce chapitre, c'est que, comme nous le verrons ultérieurement, l'intérêt n'est pas mince de pouvoir au cours d'un ictère, doser avec précision les sels biliaires du sang.

Toutefois, il est une substance dont la parenté, tout au moins chimique avec l'acide cholalique, est grande : c'est le cholestérol. Certains auteurs, GRIGAUT en particulier, ont voulu même pousser plus loin ce degré de parenté. GRIGAUT a soutenu l'hypothèse suivant laquelle l'acide cholalique dériverait tout au moins en partie, de la cholestérine. Bien qu'un certain nombre de travaux poursuivis dans ce sens n'aient pas donné une confirmation absolue à une semblable conclusion, il n'en demeure pas moins qu'aucune solution formelle ne s'est inscrite en faux contre cette hypothèse, et que restent d'une part, les analogies frappantes entre les formules développées de l'acide cholalique et de la cholestérine, et d'autre part, la destinée commune que poursui-

vent souvent, comme nous le verrons, ces deux corps, dans l'évolution d'un ictère.

C'est assez dire que l'étude de la fonction biliaire au cours des ictères, ne saurait se poursuivre d'une manière complète sans envisager, aux côtés des fluctuations des pigments et des sels biliaires, celles à n'en pas douter solidaires de la cholestérine.

III. — PROCÉDES UTILISÉS POUR APPRÉCIER LES TROUBLES DE LA FONCTION CHOLESTERINE

Le cholestérol est un lipoïde aphosphoré dont la formule s'apparente, ainsi que nous l'avons vu, à celle de l'acide cholalique. Il se trouve dans presque tous les tissus. Il est particulièrement abondant dans le système nerveux, les corps jaunes, les capsules surrénales, le foie, le thymus, la rate et le sang.

Détruit dans l'intestin et non éliminé par le rein, le cholestérol ne se trouve qu'à l'état de traces dans les fèces et l'urine. C'est pourquoi les fluctuations de son taux ne peuvent être appréciées que par les examens du sang et de la bile.

C'est l'étude de la lithiase biliaire qui procura à CHAUFFARD et GRIGAUT les occasions les plus caractérisées de poursuivre leurs remarquables recherches sur le cholestérol sanguin. Ils lui assignèrent dès 1909 un taux physiologique oscillant entre 1 gr. 60 et 1 gr. 90 pour 1.000.

WIDAL et ses élèves insistèrent sur la richesse en cholestérol libre du sérum des ictériques. Et depuis longtemps déjà, la cholestérolémie du sérum déterminée par la méthode de Grigaut est devenu un procédé de recherches encore utilisé couramment de nos jours. Depuis longtemps par conséquent, on a su apprécier les fluctuations de ce corps au gré des syndromes pathologiques.

L'hypocholestérolémie s'observe surtout au cours des ma-

ladies infectieuses, « elle prend une ampleur d'autant plus grande que l'état infectieux est plus grave ». Dans les affections à évolution cyclique, c'est au moment de la crise que l'on note la chute du cholestérol, qui va rapidement suivre une courbe ascensionnelle après cette période, marquant le passage de la maladie aiguë, à la guérison proche.

Dans le domaine de l'hypercholestérolémie, GRIGAUT envisage deux classes :

— celle qui comprend tout le vaste groupe des maladies de diathèse, maladies de la nutrition, diabète, myxœdème, goutte, obésité, gravelle, athérome artériel etc...

— et celle qui est en rapport avec des troubles fonctionnels de la glande hépatique. Dans cette catégorie, entrent avant tout, les ictères. On note fréquemment chez ces malades, une élévation du cholestérol sanguin. Mais où le degré d'atteinte hépatique peut être mesuré, c'est lorsqu'on envisage les variations du rapport : $\frac{\text{cholestérol}}{\text{cholestérol total}}$.

Le siège de cette esthérification semble être la glande hépatique, et l'abaissement plus ou moins accentué de ce rapport est considéré par Guy LAROCHE et GRIGAUT, comme un test très important d'insuffisance du foie.

Dans les ictères hémolytiques, les chiffres du cholestérol sanguin sont normaux ou abaissés.

Tout comme le pigment, le sel biliaire, le cholestérol peut être décelé dans la bile prélevée par tubage duodénal. Il y sera dosé par la même méthode que celle effectuée pour les dosages sanguins.

Les recherches de PISANI, celles de E. CHABROL, BÉNARD et GAMBILLARD, concordent pour assigner au cholestérol de la bile, le taux de 0 gr. 60 pour 1.000 à l'état physiologique.

Que devient-il chez les malades atteints d'ictère ? Nous verrons que c'est avant tout le chiffre de la cholestérolémie qui est important chez de tels malades, et que c'est en dernière analyse ce seul chiffre qui est susceptible de fournir les enseignements les plus intéressants.

CHAPITRE II

Commentaires et critiques
à propos des différentes méthodes utilisées
pour explorer la fonction biliaire chez les ictériques

Nous avons vu qu'il était possible d'explorer la fonction biliaire par les deux pôles opposés de la glande hépatique, pôle sanguin par l'examen des urines et du sang, pôle intestinal par l'examen des fèces et de la bile prélevée par tubage duodénal.

Que reste-t-il aujourd'hui de ces différents procédés ?

Il semble que l'on puisse en faire deux groupes :

— les uns ne conservent qu'une valeur historique et ne sont absolument plus utilisés ;

— les autres, demeurent encore d'une pratique courante.

A. — EXAMEN DES FECES

Il ne semble pas que l'on puisse tirer des enseignements valables de la recherche du dosage précis de la stercobiline, de la biliverdine, par le procédé de Triboulet. Ces dérivés de la bilirubine ne nous permettent guère de juger du fonctionnement biliaire, pour deux raisons. Dans leur trajet intestinal, ils sont en partie résorbés suivant des proportions extrêmement variables avec les sujets ; et d'autre part, les chimistes nous apprennent qu'il est pratiquement impossible d'extraire des matières fécales, la totalité de stercobiline qu'elles peuvent renfermer.

Si nous ne pouvons pas juger des fluctuations pigmentaires au niveau des fèces, pas plus que nous ne pouvons y apprécier les variations de la cholestérine, du moins possédons-nous à l'égard des sels biliaires, un procédé indirect qui nous permet de voir dans quelle mesure, ils ont manqué à leur tâche dans l'absorption intestinale des graisses. Ce procédé est représenté par l'épreuve des hémocoanies. Nous en avons décrit le principe. Nous en avons fourni les résultats. Disons tout de suite que cette épreuve, quelle qu'en soit la valeur, demeure à coup sûr un procédé fort indirect. Et si l'on a pu admettre pendant un certain temps qu'une

épreuve d'hémoconies négative correspondait à un arrêt complet des sels biliaires, cette appréciation paraît quelque peu sujette à caution, lorsqu'on envisage la complexité du problème de la rétention saline, nullement comparable à celui relativement simple de la rétention pigmentaire.

O. WEILL, de Bruxelles, n'a-t-il pas, comme le signalent FIESSINGER et WALTER « étudiant le tubage duodénal dans l'ictère catarrhal, signalé, la déficience constante des sécrétions biliaires et pancréatiques, celles-ci étant tantôt égales et tantôt plus importantes. Cette constatation pourrait redonner à la sécrétion pancréatique le rôle dans la digestion des graisses que lui dénie BRULÉ, et enlèverait ainsi de la valeur à l'épreuve des hémoconies ».

B. — EXAMEN DE LA BILE PRELEVÉE PAR TUBAGE DUODENAL

A vrai dire, le tubage duodénal a marqué une étape importante dans l'exploration de la fonction biliaire qui a permis de définir de plus près, les variations des pigments, des sels biliaires et du cholestérol, au cours des ictères.

Il nous a montré d'une part les rétentions biliaires complètes chez les sujets atteints de cancer du pancréas, ou de néoplasme des voies biliaires.

Dans l'étude des ictères catarrhaux, il a permis de faire des constatations du plus haut intérêt doctrinal. En 1922, E. CHABROL et H. BÉNARD constatent que la bile de ces malades est très riche en pigments, 0 gr. 50 à 2 grammes pour 1.000 et quelques fois davantage. Ce fait est d'autant plus curieux, qu'il s'agit de malades très jaunes ayant une cholestémie pigmentaire entre 0 gr. 80 et 1 gramme pour 1.000. Cette bile est riche en bilirubine, lorsqu'on se place « au point de vue qualitatif de sa concentration, pauvre, si on la mesure quantitativement. Il s'agit bien en tous les cas, d'une bile d'origine hépatique et non pas vésiculaire ». Des

constatations semblables ont été faites par CARNOT et LIBERT, d'une part, et d'autre part par E. CHABROL et CACHIN aux termes d'une étude portant sur 300 tubages duodénaux. En règle générale, on trouve dans le duodénum de ces malades, moins de sels biliaires et de cholestérol, que de bilirubine : l'ictère est dissocié au profit des pigments. E. CHABROL en voit l'explication dans trois hypothèses :

— la rétention des sels biliaires dans les tissus à l'apogée de l'ictère, tout comme sont retenus l'urée et les chlorures au cours des maladies infectieuses,

— ou bien leur rétention dans le sang sous le masque de l'hypercholestérolémie, si fréquente dans les grandes rétentions mécaniques, et aussi à la période avancée de l'ictère catarrhal,

— ou bien encore, l'appauvrissement sanguin en sels biliaires dû à l'existence d'une interruption du cercle entéro-hépatique de Schiff.

« Tout ictère d'ailleurs tend vers la dissociation au profit de la bilirubine et aux dépens de l'acide cholalique... Dans l'ictère par rétention, la dissociation s'explique par l'appauvrissement de la bile en sels biliaires... ». Ce n'est donc pas de rétention dissociée qu'il faut parler, mais bien plutôt, suivant le très heureux terme de M. le Professeur Agrégé E. CHABROL de « biligénie dissociée ».

Mais cette pratique du tubage, pour présenter un intérêt spéculatif qui n'est pas mince, n'en demeure pas moins un procédé de valeur secondaire pour le praticien qui se propose d'explorer la fonction biliaire. C'est une manœuvre toujours longue, souvent pénible pour le malade et laborieuse. Elle est d'autre part notoirement entachée d'imprécision dans son principe « puisqu'elle ne permet pas de fixer exactement la quantité de bile qui s'écoule dans l'intestin à l'état physiologique durant un laps de temps donné ».

Pour l'étude des ictères, il semble que les méthodes qui se proposent d'aborder le problème par le pôle sanguin, méritent une attention plus favorable. Et c'est, en définitive, dans le bocal d'urines d'une part, et dans le sang d'autre

part, que l'on peut le mieux juger, des perturbations de la fonction biliaire.

C. — EXAMEN DES URINES

Nous avons vu que le cholestérol n'existait dans l'urine qu'à l'état de traces, et que sa recherche s'avérait difficile, sinon stérile. Aussi bien, c'est la recherche des pigments et des sels biliaires qui, nous l'avons vu, ont retenu l'attention des chercheurs.

Pigments biliaires

Ce sont les pigments biliaires qui donnent cette coloration jaune brun si particulière aux urines des ictériques. Nous avons vu que leur présence était décelée par la réaction de Gmelin et par celle plus sensible de Grimbert. Ces réactions qui ne procurent aucun renseignement d'ordre quantitatif, n'ont intérêt que lorsque la rétention pigmentaire reste légère et douteuse. La recherche de la cholurie peut alors, en se montrant positive, confirmer la présence du trouble pigmentaire.

Sels biliaires

Que penser des deux groupes de méthodes chimiques et physiques qui révèlent la présence des glycotaurolates dans l'urine ?

Tout le monde est d'accord pour n'apporter aucun crédit à l'ancienne réaction de Pettenkofer. Nombreuses sont les substances qui donnent en présence du furfurol cette coloration pourpre. UDRANSKY n'en a-t-il pas énuméré jusqu'à 78 ?

En réalité, c'est aux méthodes physiques que l'on a recours pour cette recherche, en leur demandant d'utiliser la propriété qu'ont les sels biliaires, d'abaisser la tension superfi-

cielle des urines. Deux procédés sont en présence : la réaction de Hay, et la stalagmométrie.

a) RÉACTION DE HAY :

Sa valeur demeure très discutée, car nombreuses aussi sont les substances capables de faire tomber la fleur de soufre, au fond du verre à expériences. Les unes sont médicamenteuses, d'autres sont organiques. On a vu des réactions positives au lendemain d'intoxications par les arsénicaux, le chloroforme, l'acide picrique, et aussi après usage prolongé du salicylate de soude, ou de l'iodure de potassium. Le chlorure de sodium lui-même dont la concentration est éminemment variable, est capable d'avoir une action dénivellante. Il n'est pas rare enfin, de voir une réaction positive au cours des cirrhoses sans ictère, de certaines maladies infectieuses, telles que la grippe, la pneumonie, l'érysipèle. Il n'est pas jusqu'aux variations du pH, de l'acidité ou de l'alcalinité qui ne puissent fausser les résultats.

b) STALAGMOMÉTRIE :

C'est une réaction plus sensible et plus spécifique que la réaction de Hay, et qui est surtout intéressante parce qu'elle apporte un élément d'appréciation quantitatif. Elle permet ainsi, en regard d'une gamme de chiffres, le dosage approximatif des sels biliaires dans l'urine.

D. — EXAMEN DU SANG

Et c'est en fait vers le sang, que se sont orientés les efforts des observateurs. On s'aperçoit avec le recul du temps, que c'est son étude qui demeure la plus fructueuse, et la plus riche en enseignements.

Nous-même, c'est dans le sérum sanguin que nous nous sommes proposé d'effectuer les recherches dont nous rap-

portons ici les résultats, recherches qui se sont attachées à préciser les fluctuations :

I) DU CHOLESTÉROL PAR LA RÉACTION, DÉJÀ ANCIENNE MAIS QUI DEMEURE PRÉCISE ET FACILE, DE LIEBERMAN-GRIGAUT ;

II) DE LA CHOLÉMIE PIGMENTAIRE PAR LA DIAZO-RÉACTION LIMITE QUI PROCÈDE A LA FOIS DE LA RÉACTION DE L'ANNEAU BLEU DE GILBERT ET HERSCHER, ET DE LA RÉACTION DIAZOÏQUE DE HYMAN VAN DEN BERGH ;

III) DE LA CHOLALÉMIE PAR LA RÉACTION PHOSPHOVANILLIQUE PRÉCONISÉE ET MISE ENTièrement AU POINT PAR ETIENNE CHABROL, CHARONNAT ET JEAN COTTET.

CHAPITRE III

Exposé des méthodes ayant pour but de doser
le pigment biliaire, le sel biliaire et le cholestérol
dans le sang des ictériques

I. — RECHERCHES ET DOSAGE DU CHOLESTEROL SANGUIN PAR LE PROCEDE DE LIEBERMAN-GRIGAUT

Parmi les méthodes dont nous disposons pour doser dans le sang les différents principes biliaires, il en est une qui n'a guère subi de modifications depuis le temps où CHAUFFARD et GRIGAUT poursuivaient leurs travaux sur la cholestérinémie.

Pour le dosage du cholestérol en effet, on utilise couramment aujourd'hui le procédé de Lieberman-Grigaut. La technique appartient en fait à GRIGAUT, le nom de LIEBERMAN y est adjoint, parce que cet auteur a donné un procédé facile d'identification de la cholestérine : 5 gouttes d'anhydride acétique et 1 goutte d'acide sulfurique pur, ajoutées à 2 cc. de solution chloroformique de cholestérine, amènent une coloration violacée, fugace et qui fait bientôt place à une coloration vert émeraude augmentant avec le temps.

Nous envisagerons successivement, suivant la technique de Grigaut, le dosage chlorimétrique et le dosage pondéral du cholestérol dans le sérum sanguin.

Dosage colorimétrique

C'est une méthode qui va vite et qui suffit largement aux besoins de la clinique. Les renseignements qu'elle fournit sont entachés d'un faible pourcentage d'erreurs. Elle n'exige que 2 cc. de sérum.

Voici quelles en sont les différentes opérations que nous empruntons à l'exposé technique fait par Noël FIESSINGER et Henri WALTER, dans leur Traité de l'Exploration Fonctionnelle du Foie : « Dans une petite ampoule à robinet, on mesure exactement 2 cc. de sérum sanguin, et 13 d'alcool sodé (alcool à 60° contenant 0 gr. 50 de soude caustique). On mélange et on ajoute à nouveau 15 cc. d'éther ; on mélange de nouveau et on laisse reposer. On soutire la couche aqueuse

inférieure, et on la remplace par 20 cc. d'eau que l'on fait couler le long des parois. Après 5 minutes de repos, on procède à un nouveau lavage. L'éther séparé est alors versé dans une petite capsule et évaporé. Le résidu est dissout dans 5 cc. de chloroforme et introduit dans un tube à essai ; on y ajoute 5 cc. d'anhydride acétique et 3 gouttes d'acide sulfurique. On abandonne le tout au repos pendant une demi-heure.

D'autre part, on a préparé une solution-étalon renfermant 0 gr. 06 de cholestérine pour 100 cc. de chloroforme. On en mesure 5 cc. que l'on traite de la même manière.

Il est important pour l'acide sulfurique, de se servir d'un compte-gouttes normal, et de verser toujours le même nombre de gouttes, exactement.

Au bout d'une demi-heure, la coloration verte caractéristique de la réaction, a atteint dans les deux tubes son complet développement. On procède alors au titrage colorimétrique.

Pour cela, on verse 5 cc. de chacune des solutions colorées dans deux tubes gradués du même diamètre, et on amène l'égalité des teintes en diluant selon le cas, l'un ou l'autre des deux liquides avec un mélange, dans les proportions précédentes de chloroforme, d'anhydride acétique et d'acide sulfurique.

Trois cas peuvent se présenter :

a) Les tubes ont la même teinte : cela veut dire que le chloroforme a enlevé au sérum la même quantité de cholestérine que celle qui se trouve dans les 5 cc. de la solution-étalon. Celle-ci étant de 0 gr. 06 pour 100 cc., 5 cc. de sérum renferment donc 0 gr. 003 de cholestérine ; les 2 cc. de sérum renferment donc 0 gr. 003 de cholestérine, soit 1 gr. 50 par litre ;

b) La solution à titrer a une teinte plus foncée que celle du tube-étalon : pour obtenir l'égalité de teintes, il a fallu amener son volume à 4 cc. Puisque la coloration donnée par 5 cc. de la solution-étalon correspond à 1 gr. 50 de cholestérine par litre de sérum, on écrira $5/1.50 = n/x$,

$$\text{d'où } x = n \times 1,50/5 = n \times 0.30.$$

c) La solution à titrer a une teinte plus faible que celle du tube-étalon : il faudra alors diluer la solution-étalon pour l'amener à égalité de teinte. Cette nouvelle teinte représentera toujours celle qui correspond à 0 gr. 003, soit 1 gr. 50 par litre de sérum. Soit n , le volume auquel il a fallu amener la solution-étalon pour obtenir l'égalité de teinte avec celle des 5 cc. provenant du sérum. On écrira :

$$\begin{array}{ccc} n & 5 & \\ \hline & = & \\ 1.50 & x & \end{array}$$

$$5 \times 1.50 \quad 7.50$$

$$\text{d'où } x = \frac{\quad}{n} = \frac{\quad}{n}$$

Dosage pondéral

Si l'on veut considérer la cholestérine totale du sérum sanguin avec plus d'exactitude, on peut employer la technique suivante :

Dans un ballon de 250 cc. on mesure 20 cc. de sérum et 20 cc. d'une lessive de soude à 400 grammes de Na OH par litre et on maintient le tout à l'autoclave à 110° pendant une heure. On laisse refroidir le liquide aux environs de la température d'ébullition de l'éther et on l'agite avec son volume de ce dissolvant. Après repos jusqu'à complet éclaircissement de la couche aqueuse inférieure, on soutire celle-ci dans le ballon de 250 cc. que l'on plonge pendant quelques minutes dans un bain-marie bouillant et on l'épuise une seconde fois par l'éther. En opérant ainsi en liqueur chaude, on évite l'émulsion de l'éther.

Les solutions éthérées sont évaporées dans une capsule de porcelaine ; on reprend leur résidu par 50 cc. d'alcool additionné de 1 goutte de lessive de soude et on évapore de nouveau jusqu'à siccité. Le résidu final, après un séjour d'une demi-heure à 100°, est repris par l'éther de pétrole qui sépare les impuretés et abandonne par évaporation la cholestérine cristallisée que l'on pèse après dessiccation à 100°.

D'après cette méthode, on trouve en moyenne 1 gr. 60 de cholestérine dans le sérum sanguin d'un individu normal. Nous verrons comment au cours des ictères, cette cholestérinémie physiologique est susceptible de présenter de nombreuses et intéressantes fluctuations.

II. — REACTION PHOSPHOVANILLIQUE (E. CHABROL, CHARONNAT et Jean COTTET)

Nous avons vu combien les sels biliaires avaient pu échapper longtemps aux investigations des chercheurs dans le sang.

Nombre d'auteurs ont, certes, proposé diverses méthodes physiques, biologiques ou colorimétriques, qui toutes ont apporté leur appoint à la solution de difficiles problèmes du dosage de la cholalémie.

HOOVER et BLANKENHORN, ALDRICH et BLEDSOE, DASSEN, UDRANSKY, puis SZILLARD, et enfin HERSFELD et HAEMMERLI comptent parmi les plus notoires contributions étrangères.

Tous ces procédés, dont les uns demeurent d'ailleurs inutilisables dans la pratique journalière, offrent d'autre part le double inconvénient de donner des chiffres anormalement hauts, c'est-à-dire, en d'autres termes, de manquer de sensibilité et de fournir souvent des résultats imprécis et toujours discordants. SZILLARD ne va-t-il pas jusqu'à trouver comme chiffres les plus bas des taux de 0 gr. 50 de cholalémie dans le sérum de malades atteints d'ictère catarrhal.

En 1920, GILBERT, E. CHABROL et H. BÉNARD, employant la réaction de Pettenkofer, montrent que dans le sérum des ictériques, sous le contrôle spectroscopique, que l'on peut mettre en évidence les sels biliaires à partir de 0 gr. 10 pour 1.000 dans des sérums où la bilirubine oscille entre 0 gr. 50 et 1 gr. pour 1.000. Bien que ce ne soit là que des résultats imparfaits, il semble qu'à l'heure où nous possédons une méthode d'une sensibilité extrême, ces auteurs se soient trou-

vés plus près de la vérité que ceux dont les travaux postérieurs n'ont apporté aucune précision nouvelle.

La réaction phosphovanillique mise au point par E. CHABROL, CHARONNAT et J. COTTET se trouve longuement exposée et commentée dans la thèse de Jean COTTET. Ce procédé marque, à n'en point douter, une date dans l'histoire du sel biliaire.

Nous nous contenterons de donner rapidement ici le technique du dosage de l'acide cholalique dans le sérum sanguin. Nous l'empruntons à la monographie de Jean COTTET. Et c'est à cet ouvrage que nous renvoyons pour trouver une information plus détaillée.

Voici quelles sont les conditions techniques qui doivent être mises en œuvre pour obtenir la réaction :

« Laisser tomber au moyen d'une pipette 3 cc. de sérum dans 27 cc. d'alcool à 90° ; ainsi le précipité sera très ténu ; le mélange est jeté sur un filtre de petit format contenant 40 cc. au plus ; cette précaution est utile afin d'éviter une trop grande absorption d'alcool par le papier du filtre. Reprendre 20 cc. du filtrat ; les mettre à évaporer dans une capsule à l'étuve à 37° environ ; le temps d'évaporation dure de dix à vingt heures ; si l'on veut faire plus rapidement la réaction, il suffit de placer la capsule sur un bain-marie bouillant. De toute façon le résidu sec correspondant à 2 cc. de sérum est repris par 8 cc. d'acide phosphorique concentré à 85 % ; un délayage prolongé, avec une baguette de verre, raclant le fond de la capsule, est indispensable pour recueillir la totalité du résidu. Le sérum primitif se trouve alors dilué au quart. Si toutes ces manipulations ont été faites correctement la liqueur phosphorique doit être homogène, légèrement grisâtre, mais ne doit pas présenter de reflets rosés ; elle est plus ou moins verte lorsqu'il s'agit d'un sérum ictérique. Si ce dernier est très riche en pigments, la liqueur phosphorique présente de petites granulations jaunâtres ; il suffit d'agiter vivement le liquide dans un tube à essai pour les voir disparaître.

Nous faisons ensuite deux parts de ce liquide, afin d'ef-

fectuer les réactions que nous appellerons : Réaction A (ou colorimétrique totale) ; Réaction B (ou réaction de l'anneau-limite).

RÉACTION A. — Elle n'est positive que lorsque le sérum sanguin contient au minimum 0 gr. 020 d'acides biliaires par litre.

On verse dans deux des tubes à essai 2 cc. de la solution phosphorique précédente ; y ajouter 2 cc. d'acide phosphorique pur ; le sérum se trouve ainsi dilué au $1/8^e$; placer ces deux tubes au bain-marie bouillant pendant deux minutes ; les refroidir sous un courant d'eau ; verser dans l'un des tubes 1 cc. d'eau distillée ; mélanger les deux liquides en renversant deux ou trois fois le tube dont l'extrémité est obstruée par le pouce ; un léger décalement de chaleur se produit, que l'on atténue en continuant à refroidir. Entre la 8^e et la 10^e minute, les résultats peuvent être lus. Si le sérum contient un minimum de 20 milligrammes d'acide cholalique par litre, on observe une coloration rosée. On peut alors effectuer facilement un dosage colorimétrique, en se servant comme gamme de comparaison d'une série de dilutions de Rose Diazol Lumière N2J ou de notre cholalimètre Cogit. On emploie pour ce dosage un comparateur quelconque. Personnellement, nous utilisons le comparateur de Cogit. Dans le premier orifice de droite nous mettons le tube où la réaction phospho-vanillique a été effectuée ; devant lui un tube de même diamètre contenant de l'acide phosphorique à 85 % dilué au $1/5^e$ avec de l'eau distillée ; dans l'orifice situé sur le même plan que ce dernier, on place le second tube dans lequel, au lieu de 1 cc. de solution aqueuse de vanilline, 1 cc. d'eau distillée a été versé ; il servira de correcteur ; dans le dernier trou, enfin, on essaie les différents tubes étalons.

Pour calculer la quantité d'acide cholalique contenue dans un litre de sérum, il suffit d'appliquer la formule suivante :

$$x = 4 \times D \times E.$$

— 4 représente la dilution première du sérum au moment où l'extrait sec est repris pour 8 cc. d'acide phosphorique ;

— D représente la seconde dilution de l'acide phosphorique par 2 ou 3 ou 4, suivant les cas ;

— E représente le chiffre inscrit sur chaque étalon de Rose Diazol, chiffre correspondant à une concentration d'acide cholalique égale à la couleur rose de l'étalon.

RÉACTION B. — Nous utilisons cette réaction lorsque l'expérience précédente ne donne pas de coloration rose ; nous appliquons alors le principe de dosage connu sous le nom « d'anneau-limite » ou de « réaction zonale ».

Nous disposons à cet effet 4 tubes à hémolyse dans lesquels nous ajoutons successivement 0 cc. 50, 0 cc. 50, 0 cc. 25, 0 cc. 25, de la solution-mère au quart, puis dans chacun d'eux : 0 cc. 50, 0 cc. 50, 0 cc. 75, 0 cc. 75 d'acide phosphorique pur à 85 %. Nous réalisons ainsi des dilutions, au huitième et au seizième, du sérum primitif. Les 4 tubes à hémolyse sont placés au bain-marie bouillant pendant deux minutes, et refroidis comme précédemment, puis après les avoir agités soigneusement, nous ajoutons dans le 1^{er} et le 3^e tube, un centimètre cube d'eau distillée et dans le 2^e et le 4^e, un centimètre cube de solution aqueuse de vanilline ; on se servira d'une pipette effilée afin de déposer délicatement à la surface de l'acide phosphorique la vanilline ou l'eau distillée (1 cc. environ) ; une légère diffusion est cependant nécessaire ; nous l'obtenons en percutant très légèrement chaque tube. Lorsque la réaction est positive, on voit apparaître un anneau rose à la limite de séparation des deux liquides dans les tubes 2 et 4 ; c'est à partir de la 20^e minute que les résultats ont leur maximum de netteté. Les tubes 1 et 3 servent de témoins ; la réaction y est évidemment toujours négative. Sachant qu'une solution artificielle d'acide cholalique dans l'acide phosphorique à 85 % donne un anneau-limite correspondant à 1 milligramme d'acide phosphorique par litre, sachant que dans le 2^e tube le sérum est dilué au huitième et au seizième dans le 4^e, si on voit un

anneau seulement dans le 2° tube, c'est que le sérum contient 0 gr. 008 d'acide cholalique et s'il y en a encore dans le 4°, c'est que le sérum contient 0 gr. 016 d'acide cholalique par litre.

On pourrait naturellement obtenir plus de précision dans ce dosage en multipliant le nombre des tubes ; en fait, comme nous le verrons plus loin, ces données élémentaires sont très suffisantes pour les besoins de la clinique quotidienne.

Si la dilution de la réaction colorimétrique totale (réaction A) avait dû être plus poussée que le $1/8^e$, du fait de l'intensité de la jaunisse, il faut préparer, en partant de la dilution primitive, autant de tubes à anneau-limite qu'il est nécessaire, pour rejoindre la dilution terminale de la réaction colorimétrique totale ».

C'est une réaction infiniment sensible et qui permet de mettre en évidence moins de 4 milligrammes d'acide cholalique par litre de sérum.

C'est une réaction spécifique que ni la présence de tryptophane, ni celle de l'indoxyle ne semble gêner. GUY LAROCHE et GRIGAUT, THIERS, GIRAUD ont montré d'ailleurs dans leurs travaux, qu'il est exceptionnel de trouver de l'indoxyle chez les hépatiques.

D'ailleurs, comme l'affirme Jean COTTET, « la réaction est toujours négative sur le sérum des sujets normaux, ou chez les malades indemnes d'affection hépatique ou des voies biliaires ; une telle régularité nous semble un argument de valeur en faveur de sa spécificité ».

Six conditions sont édictées dans l'ouvrage de Jean COTTET pour affirmer qu'une réaction colorée apparaissant au cours de la réaction phospho-vanillique est due à l'acide cholalique :

« 1) La coloration doit apparaître après le mélange acide phosphorique réactif vanillique, que si la liqueur phosphorique a été préalablement mise au bain-marie bouillant ;

2) La coloration ne doit pas apparaître spontanément au cours du chauffage de la liqueur phosphorique ;

- 3) La coloration doit être rose ;
- 4) La coloration doit s'effacer, si la liqueur phosphorique est diluée de moitié avec de l'eau distillée ;
- 5) La coloration doit s'effacer si le tube dans lequel elle est apparue est porté 30 secondes au bain-marie bouillant ;
- 6) La coloration doit s'effacer spontanément au bout d'une demi-heure, trois quarts d'heure. »

III. — DIAZO-REACTION LIMITE

(E. CHABROL, CHARONNAT et A. BUSSON)

Faisant une étude comparative des différentes méthodes cholémimétriques, E. CHABROL, CHARONNAT et A. BUSSON écrivent :

« Les différentes méthodes que nous avons envisagées, réaction de Fouchet au perchlorure de fer, réaction oxydante de Gilbert et Hercher à l'acide nitreux, ont leurs avantages et leurs inconvénients respectifs et c'est le rôle du clinicien de savoir les choisir selon son but et ses moyens.

« Il est bien certain que pour suivre l'évolution d'un ictère catarrhal la colorimétrie est suffisante et très simple. Nous en avons souligné l'intérêt en 1922 avec H. BÉNARD, lorsque étudiant la bilirubine des liquides duodénaux, nous avons employé comme étalon une solution d'acide chromique qui correspondait à une teneur en bilirubine à 1 pour 8.000, soit exactement 125 mmgr. par litre. Il va de soi que les causes d'erreur du séro-chrome et des pigments carotiniens ou autres ne peuvent intervenir ici.

La méthode oxydante de Fouchet, d'exécution facile, se prête également à l'évaluation approximative des hypercholémies.

Mais le dosage des pigments biliaires dans le sérum sanguin, par la diazo-réaction indirecte d'Hymans van den Bergh, repose sur un double principe : l'extraction préalable de la bilirubine par l'alcool, l'emploi d'un étalon colorimétrique, dans l'espèce le sulfate de cobalt.

« A ce double principe, on peut opposer une double critique : l'alcool est tout d'abord un très mauvais dissolvant des pigments biliaires. Et ceci explique la discordance des résultats obtenus quand on compare la diazo-réaction indirecte de Hymans van den Bergh, aux procédés colorimétriques de l'index biliaire et aux méthodes oxydantes ». D'autre part, si les teintes de l'étalon de cobalt se rapprochent beaucoup de celles que l'on obtient dans le sérum des ictériques, mis au contact du diazo-réactif d'Ehrlich, elles demeurent toutefois, assez différentes dans leurs tons plutôt rose violet, de la gamme infinie des rose pourpre que l'on observe couramment.

« La méthode que nous proposons aujourd'hui échappe aux causes d'erreur d'une extraction par l'alcool, et aux incertitudes d'un dosage colorimétrique.

Nous pratiquons la diazo-réaction directement sur le sérum sanguin, en nous inspirant du principe de l'anneau-limite de GILBERT et HERSCHER. Pour apprécier exactement l'anneau-limite, il était indispensable de donner au liquide de dilution une densité différente de celle du diazo-réactif ».

Après plusieurs essais, les auteurs ont adopté une solution de sulfate de magnésie pure, à 15 %.

TECHNIQUE. — « Elle est extrêmement simple. Dans un premier temps, nous ramenons approximativement la coloration du sérum ictérique, à la teinte jaune pâle d'un sérum normal, et nous notons le chiffre des dilutions successives qui ont été nécessaires pour atteindre ce résultat.

La dilution peut être de 1/10, 1/50, voir même 1/400, lorsqu'il s'agit d'un grand ictère par rétention. Puis, au moyen d'une pipette graduée au 20^e de centimètre cube, nous disposons dans une série de tubes à hémolyse, des proportions variables du sérum ainsi dilué, et de la solution-mère de sulfate de magnésie à 15 %, en opérant de telle sorte que le volume total du liquide ne dépasse pas dans chaque tube, 1 cc. C'est ainsi que la gamme de dilutions du sérum répond au chiffre de 20/20, 19/20, 18/20, .. 10/20, tandis

que le complément fourni par la solution de sulfate de magnésie se trouve être dans les tubes correspondant de : 0, 1/20, 2/20, ...10/20. Les tubes ayant été soigneusement agités, pour effectuer les mélanges des deux liquides, il ne reste plus qu'à déposer le diazo-réactif. Pour éviter une diffusion trop brutale, les tubes doivent être inclinés aussi près que possible de l'horizontale, et le réactif versé goutte à goutte au moyen d'une pipette effilée, en plaçant l'extrémité de la pipette au contact de la nappe de liquide. Il faut attendre 10 à 15 minutes pour lire les résultats.

La formule du diazo-réactif est celle qu'ERHLICH a proposée et que HYMAN VAN DER BERGH a légèrement modifiée :

Solution A	{	acide sulfanillique	1.000 cc.
		acide chlorhydrique à 25 %....	15 cc.
		eau distillée	1 gramme.
Solution B	{	nitrite de soude	5 grammes.
		eau distillée	1.000 cc.

Mélanger à la dernière minute, 10 cc. de la solution A, et 0,3 cc de la solution B.

On ne saurait trop souligner que le mélange des solutions A et B doit être effectué extemporanément à la dernière minute. Les résultats peuvent varier dans des proportions considérables, suivant que l'on opère avec un réactif fraîchement préparé, ou avec une solution, d'attendre une demi-heure ou une heure.

La lecture des résultats doit être faite au bout d'un quart d'heure, dans des conditions très précises : l'observateur tournant le dos à la lumière du jour, dans une pièce bien éclairée, place le porte-tube sur le fond blanc d'une feuille de papier à une distance de 0 m. 50 environ. Dans les tubes riches en bilirubine, la réaction se manifeste par un anneau violet qui est situé à la limite du réactif et du sérum sanguin. L'anneau devient de moins en moins visible, au fur et à mesure que progressent les dilutions ; à un moment donné, le disque violet disparaît. C'est en se basant sur le

taux de dilution du dernier tube ou il est perceptible, que l'on fait les calculs bien connus de la réaction-limite. (Réaction de Gilbert et Herscher.)

Sous le contrôle d'une bilirubine de Merck prise comme étalon, en solution dans du sérum humain hypo-cholémique, aussi bien que dans du sérum albumineux préparé artificiellement, nous avons reconnu que la limite de sensibilité de la diazo-réaction par la méthode de l'anneau, atteignait 2 milligrammes par litre. Pour terminer le dosage, il ne reste plus qu'à multiplier ce chiffre par le taux des dilutions qui ont été successivement effectuées, le tube où l'on note l'anneau-limite correspondant à une dilution de $n/20$, on multipliera 2 milligrammes par $20/n$. Si l'on a préalablement dilué le sérum de N fois son volume, le taux de la bilirubine renfermée dans le sérum sera donné par l'équation :

$$x = \frac{2 \text{ milligrammes} \times 20 \times N}{n}$$

E. CHABROL, CHARONNAT et A. BUSSON ne manquent pas de faire quelques critiques à la méthode qu'ils proposent. Quelques causes d'erreur peuvent en diminuer la précision. Le facteur personnel d'appréciation joue dans la découverte de l'anneau-limite. Il se forme d'autre part, dans les premières minutes de la réaction, à la limite du sérum et du réactif, un anneau de réfraction qui disparaît rapidement. Enfin, au contact du sulfate de magnésie et du diazo-réactif, il peut se développer dans certains sérums particulièrement riches en albumine un anneau blanchâtre. Mais au bout de quelque temps, cet anneau qui se développe vers le bas et qui demeure invisible sur fond blanc, ne peut plus être confondu avec l'anneau violet diazoïque qui lui, au contraire, se développe vers le haut et se dissocie très nettement du disque inférieur.

Aussi bien, nous pensons que cette méthode de l'anneau-limite reste une technique qui, en regard des procédés de dosage habituel :

1° Ne présente pas l'inconvénient de la méthode indirecte d'Hymans van den Bergh où l'extraction des pigments par l'alcool entraîne une déperdition souvent importante de bilirubine.

2° Est beaucoup plus sensible que la méthode de Gilbert et Herscher, car elle permet de déceler, de graduer les hypocholémies jusqu'au chiffre de 2 milligrammes par litre.

Si cette méthode n'a pas trouvé l'occasion de révéler dans notre travail ses importantes qualités, du moins nous a-t-elle permis de suivre fidèlement les fluctuations de la cholémie pigmentaire en regard de celles de la cholalémie mesurées par la réaction phospho-vanillique et de la cholestérolémie appréciées par la méthode de Grigaut.

DEUXIEME PARTIE

ÉTUDE BIOLOGIQUE

ICTERES PAR OBSTRUCTION CHOLEDOCIENNE

ICTERES CATARRHAUX ET INFECTIEUX BENINS

ICTERES CIRRHOTIQUES

ICTERES GRAVES

ENSEIGNEMENTS COMPARATIFS FOURNIS
PAR QUELQUES METHODES D'EXPLORATION
DE LA FONCTION BILIAIRE

ETUDE BIOLOGIQUE

Nous rapportons deux cents résultats d'examens biologiques du sang ayant trait au dosage :

1° De la bilirubine par la diazo-réaction limite.

2° De l'acide cholalique par la réaction phosphovanillique.

3° Du cholestérol par la réaction de Lieberman-Grigaut.

Ces recherches ont été effectuées dans le service de M. le Professeur agrégé Etienne CHABROL sur cent vingt malades atteints d'ictère, et répartis en quatre groupes :

1) Ictères cholostatiques par obstruction mécanique de la voie biliaire principale, dont le type est représenté par le cancer du pancréas ou le calcul du cholédoque.

2) Ictères catarrhaux et infectieux bénins.

3) Ictères chez les cirrhotiques.

4) Ictères graves ou aggravés.

ICTERES PAR OBSTRUCTION CHOLEDOCIENNE

Notre tableau n° 1 intéresse 32 malades atteints d'ictère mécanique, sur qui ont été effectués 42 dosages et que l'histoire clinique a permis de ranger dans le cadre des ictères dus à un cancer du pancréas ou à une lithiasé de la voie biliaire principale.

Dans quelques cas, trop rares malheureusement, le diagnostic a été confirmé par l'exploration chirurgicale ou par l'examen anatomique.

L'étude analytique des différents éléments soumis au dosage biologique nous a permis, dans une première étape, de faire les constatations suivantes. Ces constatations se rapportent essentiellement aux taux des pigments biliaires, des sels biliaires et du cholestérol, envisagés *isolément*.

a) La valeur de la *cholémie pigmentaire* :

- s'est montrée deux fois supérieure à deux grammes pour mille ;
- 7 fois, elle est située au-dessus de 1 gr. 50 pour 1000 ;
- 7 fois elle est comprise entre 1 gr. et 1 gr. 50 pour 1000.
- 8 fois elle est supérieure à 0 gr. 80 pour 1000.
- 7 fois elle oscille entre 0 gr. 30 et 0 gr. 80 pour 1000.
- 5 fois elle est située entre 0 gr. 20 et 0 gr. 30 pour 1000.
- 1 fois seulement elle s'avère inférieure à 0 gr. 10 pour 1000, atteignant le chiffre de 0 gr. 08 pour 1000.

b) Les chiffres de la *cholémie saline* se répartissent comme suit :

- 10 fois ils sont supérieurs à 0 gr. 100 pour 1000.
- 24 fois ils oscillent entre 0 gr. 50 et 0 gr. 100 pour 1000.
- 5 fois ils se situent entre 0 gr. 030 et 0 gr. 050 p. 1000.
- 1 fois ils atteignent 0 gr. 020 pour 1000.
- 1 fois seulement ils existent à l'état de traces.

TABLEAU I

DIAGNOSTIC	DATES	SELS BILIAIRES	BILIRUBINE	CHOLESTÉROL
<i>OBS. 1.</i> — Néoplasme probable des voies biliaires.	5- 5-35	0 gr. 082	0 gr. 20	2 gr.
<i>OBS. 2.</i> — Cancer de la tête du pancréas ou lithiase.	26- 7-35	0 gr. 082	0 gr. 40	3 gr. 35
<i>OBS. 3.</i> — Cholédociite ou lithiase biliaire.	16-11-37 20-11-37	0 gr. 042 0 gr. 036	0 gr. 20 0 gr. 10	3 gr. 35 3 gr. 10
<i>OBS. 4.</i> — Cancer du pancréas.	13-12-37	0 gr. 124	1 gr.	1 gr. 58
<i>OBS. 5.</i> — Pancréatite chronique.	20- 2-36	0 gr. 032	0 gr. 33	3 gr. 35
<i>OBS. 6.</i> — Calcul du cholécloque.	21- 3-36	0 gr. 024	0 gr. 16	2 gr. 14
<i>OBS. 7.</i> — Cancer des voies biliaires.	21- 4-36	0 gr. 046	0 gr. 87	2 gr. 30
<i>OBS. 8.</i> — Cancer de la tête du pancréas.	6- 5-36	0 gr. 064	1 gr. 14	6 gr.
<i>OBS. 9.</i> — Lithiase biliaire.	9- 5-36 2- 6-36	0 gr. 028 traces	0 gr. 10 0 gr. 08	1 gr. 30 2 gr. 14
<i>OBS. 10.</i> — Cancer du pancréas ayant subi cholécystostomie.	2- 5-37	0 gr. 102	1 gr.	3 gr.
<i>OBS. 11.</i> — Cancer du pancréas.	4- 5-37	0 gr. 124	0 gr. 86	3 gr. 75
<i>OBS. 12.</i> — Lithiase de la voie biliaire principale.	4- 5-37	0 gr. 062	0 gr. 40	2 gr. 14
<i>OBS. 13.</i> — Calcul du cholécloque.	20- 5-37	0 gr. 088	1 gr. 60	2 gr.

DIAGNOSTIC	DATES	SELS BILIAIRES	BILIRUBINE	CHOLESTÉROL
<i>OBS. 14.</i> — Lithiase biliaire Ictère en voie de décroissance.	31- 5-37	0 gr. 056	0 gr. 20	1 gr. 64
<i>OBS. 15.</i> — Cirrhose biliaire ancienne.	5- 5-37	0 gr. 054	0 gr. 28	3 gr.
<i>OBS. 16.</i> — Cancer de la tête du pancréas avec hépatomégalie très importante et dure.	28- 5-37	0 gr. 072	0 gr. 33	2 gr. 14
<i>OBS. 17.</i> — Calcul du cholé- doque chez lithiasique ancien.	1- 6-37	0 gr. 088	0 gr. 57	5 gr.
<i>OBS. 18.</i> — Cancer de la tête pancréas avec grosse vésicule.	15- 7-37	0 gr. 068	0 gr. 33	2 gr. 50
<i>OBS. 19.</i> — Calcul du cholé- doque, ictère en décroissance.	26- 7-37 3- 8-37	0 gr. 126 0 gr. 102	1 gr. 33 0 gr. 85	2 gr. 14 2 gr.
<i>OBS. 20.</i> — Cancer du pan- créas.	27- 7-37	0 gr. 102	0 gr. 85	3 gr.
<i>OBS. 21.</i> — Lithiase biliaire infectée.	20-10-37	0 gr. 092	1 gr. 33	3 gr. 33
<i>OBS. 22.</i> — Cancer du pan- créas.	20-12-37 7- 1-38	0 gr. 064 0 gr. 068	0 gr. 75 0 gr. 85	3 gr. 50 3 gr. 75
<i>OBS. 23.</i> — Ictère après coli- ques hépatiques.	5-10-37	0 gr. 032	0 gr. 20	2 gr. 50
<i>OBS. 24.</i> — Calcul du cholé- doque opéré.	23-12-37 4- 1-38	0 gr. 074 0 gr. 102	0 gr. 85 0 gr. 85	2 gr. 2 gr. 50
<i>OBS. 25.</i> — Cancer du foie et des voies biliaires se- condaire à cancer du sig- moïde opéré, 50 ^e j. d'ic- tère.	3- 1-38 (50 ^e jour d'ictère) 15- 3-38 21- 4-38	0 gr. 092 0 gr. 106 0 gr. 068	1 gr. 60 2 gr. 2 gr.	2 gr. 14 3 gr. 1 gr. 30
<i>OBS. 26.</i> — Cancer du pan- créas.	1- 3-38	0 gr. 104	1 gr. 60	2 gr. 50

DIAGNOSTIC	DATES	SELS BILIAIRES	BILIRUBINE	CHOLE- TÉROL
<i>OBS. 27.</i> — Calcul du cho- lédoque.	7- 4-38	0 gr. 058	0 gr. 12	1 gr. 36
<i>OBS. 28.</i> — Cholécystite li- thiasique.	13- 4-38	0 gr. 082	0 gr. 10	1 gr. 50
<i>OBS. 70.</i> — Cancer du pan- créas. Cholécystostomie.	9- 7-38	0 gr. 064	1 gr. 35	1 gr. 66
	20- 7-38	0 gr. 064	1 gr. 75	1 gr. 07
	3- 8-38	0 gr. 088	1 gr. 50	1 gr. 87
	23- 9-38	0 gr. 096	1 gr. 75	3 gr.
<i>OBS. 71.</i> — Cancer du pan- créas.	16- 9-38	0 gr. 112	1 gr. 23	2 gr. 50
	21- 9-38	0 gr. 088	1 gr. 50	2 gr. 50
<i>OBS. 79.</i> — Cancer du pan- créas avec grosse vésicule biliaire.	5-10-38	0 gr. 072	1 gr. 67	3 gr. 75
<i>OBS. 80.</i> — Cancer du pan- créas avec gros foie et grosse vésicule.	4- 1-39	0 gr. 110	1 gr.	2 gr. 80
	28- 1-39	0 gr. 092	1 gr. 14	2 gr. 75
	4- 2-39	0 gr. 090	0 gr. 33	3 gr.
	13- 2-39	0 gr. 096	1 gr. 75	3 gr.

c) Quant aux chiffres du cholestérol sanguin, ils se pré-
sentent de la façon suivante :

- 14 fois ils sont au-dessus de 3 gr. pour 1000 avec
1 fois 5 gr. et 1 fois 6 gr. pour 1000.
- 18 fois ils se trouvent entre 2 et 3 gr. pour 1000.
- 6 fois entre 1 gr. 50 et 2 gr.
- 3 fois enfin au-dessus de 1 gr. 30.

Lorsqu'on saura que les taux habituels décelés par les
méthodes que nous avons utilisées sont de :

- 0 gr. 005 pour 1000 de cholémie saline ;
- 0 gr. 015 pour 1000 de cholémie pigmentaire ;
- 1 gr. 50 de cholestérol

chez le sujet normal, une première constatation s'impose à
la lecture de ces résultats : c'est de voir l'élévation consi-
dérable de chacun de ces éléments au cours des ictères
cholostatiques.

Nous trouvons là les chiffres les plus élevés qu'il se puisse rencontrer en clinique, aussi bien dans les valeurs de la cholémie pigmentaire que dans celles de la cholalémie et de la cholestérinémie.

- 25 fois sur 42, c'est-à-dire dans plus de 55 % des cas, le taux des pigments biliaires est supérieur à 0 gr. 80 pour 1000, dont 14 fois au-dessus de 1 gr. pour 1000.
- 35 fois, le taux des sels biliaires est supérieur à 0 gr. 050 pour 1000, c'est-à-dire un chiffre 10 fois plus élevé que celui que l'on rencontre dans le sang à l'état normal.
- 33 fois, enfin, le taux de la cholestérinémie dépasse 2 gr. pour 1000, atteignant même une fois 5 gr. et une fois 6 gr.

Si nous envisageons maintenant ces différents chiffres dans les rapports qu'ils affectent entre eux, nous sommes frappé par un fait qui avait été depuis longtemps mis en évidence par E. CHABROL et H. BENARD dès 1920. C'est le faible degré de la cholalémie par rapport à celui de la cholémie pigmentaire. L'ictère est toujours dissocié au profit des pigments et aux dépens des sels, sans qu'une seule fois la dissociation soit absolue, le sel biliaire existant toujours au moins à l'état de traces. On peut dire schématiquement qu'en règle générale, le taux des pigments est de 5 à 10 fois plus élevé que celui des sels biliaires.

Chez nos malades, nous constatons 28 fois l'existence d'une cholémie pigmentaire au moins 8 fois plus élevée que la cholalémie. Par contre, une seule fois le taux des pigments n'est que de deux fois supérieur à celui des sels. Par conséquent, le rapport sels-pigments de 1 à 8 semble bien être le plus proche de la majorité des faits observés en clinique au cours des ictères mécaniques.

Comment se comporte le cholestérol ?

Certes, c'est dans les rétentions les plus importantes que ses chiffres vont atteindre les taux les plus considérables.

Mais cette règle générale s'avère loin d'être absolue, et pour mieux saisir en toute objectivité la destinée du cholestérol au cours des ictères par cholostase, il n'est que d'envisager les rapports non plus seulement en regard d'un seul chiffre de cholémie pigmentaire ou de cholalémie, mais d'en suivre les variations dans le temps, au fil de l'évolution clinique de l'ictère.

Et cette notion d'examens biologiques répétés à des intervalles plus ou moins longs dans le cours de la maladie, se révèle riche en enseignements, quand, aux côtés de la cholestérinémie, on observe simultanément les fluctuations de la bilirubinémie et de la cholémie saline.

Les observations qui suivent ont trait à des obstructions des voies biliaires par un processus néoplasique. Elles sont particulièrement instructives, car l'évolution clinique a pu être suivie pendant plusieurs semaines et l'étude des troubles fonctionnels et objectifs a été utilement complétée par des examens de sang successifs, en série.

OBS. — F... N° 70 : Ce malade, hospitalisé le 9 juin 1938, est atteint d'un ictère qui s'est installé depuis la première semaine du mois de juin, d'une façon très progressive, sans aucune fièvre, sans aucune douleur, et sans aucun phénomène prémonitoire. C'est un ictère généralisé très intense avec décoloration des selles, sans prurit ni bradycardie. Le foie est très augmenté de volume, il est dur mais n'est pas sensible à la palpation. On ne perçoit pas de masse sous-hépatique. Il n'existe pas non plus de splénomégalie appréciable.

L'évolution se poursuit jusqu'au mois d'août. Elle est marquée par l'accentuation de l'ictère d'une part, et par aussi l'apparition de quelques troubles digestifs qui n'existaient pas auparavant : état nauséux, quelques vomissements, de la diarrhée, et enfin surtout, un amaigrissement important, et qui progresse de jour en jour.

Devant ce tableau que l'on ne peut s'empêcher de rapprocher de quelques crises douloureuses de l'hypocondre droit survenues en 1930, il est décidé de faire bénéficier du doute le malade, et de pratiquer une intervention exploratrice pour vérifier si quelque

calcul ne serait pas la cause de cette obstruction des voies biliaires.

Le 5 août, une laparotomie est pratiquée (Docteur Roger Couvelaire). Elle montre un très gros foie de rétention, et d'autre part, une énorme vésicule distendue, et une masse dure pré-aortique englobant la tête du pancréas et les ganglions avoisinants. On ne trouve pas la moindre trace de lithias biliaire. Une cholécystostomie résume alors toute l'intervention. Il s'écoule de la bouche vésiculaire une bile extrêmement noire et épaisse.

Le diagnostic de cancer du pancréas ne semble plus faire désormais aucun doute.

Une épreuve de galactosurie pratiquée le 12 juin 1938 donne les résultats suivants :

I. — 5 gr. pour 1.000.

II. — Néant.

Des dosages sanguins sont effectués par la diazo-réaction limite, par la réaction phospho-vanillique et par la réaction de Grigaut.

Le premier résultat, un mois après le début de la maladie, donne :

— Bilirubine	0 gr. 85	pour 1.000
— Sels biliaires	0 gr. 064	—
— Cholestérol	1 gr. 66	—

Le deuxième examen pratiqué deux semaines plus tard, alors que l'ictère s'accroît d'une façon notable, montre que la cholémie pigmentaire augmente dans des proportions impressionnantes :

— Bilirubine	1 gr. 35	pour 1.000
— Sels biliaires	0 gr. 064	—
— Cholestérol	1 gr. 07	—

Le troisième dosage précède de quelques jours l'intervention chirurgicale :

— Bilirubine	1 gr. 50	pour 1.000
— Sels biliaires	0 gr. 088	—
— Cholestérol	1 gr. 87	—

Enfin, le dernier examen se situe à un mois de l'intervention au moment où, malgré l'abouchement vésiculaire, la jaunisse prend une teinte de plus en plus olivâtre, et où l'amaigrissement fait d'impressionnants progrès :

— Bilirubine	1 gr. 75	pour 1.000
— Sels biliaires	0 gr. 096	—
— Cholestérol	3 gr.	—

OBS. — N° 25, R... : Agé de 54 ans, tapissier, entre dans le service au 50^e jour d'un ictère. Celui-ci a été précédé d'une période d'environ deux mois, marquée par :

— l'installation d'une très grande fatigue et d'un amaigrissement modéré mais progressif et continu,

— l'apparition de troubles digestifs, inappétence d'abord, puis état nauséux, vomissements, aggravation d'une constipation pré-existante,

— l'apparition aussi de douleurs de l'hypocondre droit : les unes sourdes continuelles, en barre, sensation de pesanteur sous-costale ; les autres très vives, irradiant en ceinture dans le dos, ne présentant jamais l'irradiation ascendante de la colique hépatique.

L'examen nous montre alors un malade très jaune avec un teint presque verdâtre et un facies émacié très particulier.

Sous le rebord costal, et surtout dans la région épigastrique médiane, on sent le foie qui déborde d'un travers de main. Ce qui frappe c'est sa dureté. Son bord inférieur est nettement tranchant, sa face supérieure est lisse, régulière, mais tout donne une impression de dureté ligneuse très particulière.

Il existe un prurit intense.

Les selles sont complètement décolorées.

Les urines brun acajou donnent 704 au compte-gouttes de Duclos.

On pose le diagnostic de cancer du foie ou tout au moins de cancer des voies biliaires comprimant la voie principale d'excrétion de la bile.

Cette hypothèse se vérifie lorsque, à l'interrogatoire du malade, on apprend qu'il y a trois ans, il a subi à quelques mois d'intervalle, deux interventions chirurgicales. La première est motivée par une crise occlusive aiguë et consiste en l'établissement d'un anus cæcal. Quelque temps après, une exploration radiologique décèle la présence d'une tumeur du sigmoïde dont l'extirpation est complétée par un anus iliaque gauche temporaire.

L'examen général du malade ne révèle aucune autre manifestation digne d'être signalée.

Une épreuve de galactosurie pratiquée le 31 mars 1938 donne :

— I	0 gr. 66	pour 1.000
— II	traces	
— III	néant	
— IV	néant	

Urée sanguine est à 0 gr. 25.

La réaction de Bordet-Wassermann dans le sang est négative.

Trois dosages sanguins sont pratiqués dans les quatre mois de séjour du malade à l'Hôpital Saint-Antoine.

Le 5 mars 1938 :

— Bilirubine	1 gr. 60	pour 1.000
— Sels biliaires	0 gr. 092	—
— Cholestérol	2 gr. 14	—

Un deuxième examen est effectué le 15 mars 1938 :

— Bilirubine	2 gr.	pour 1.000
— Sels biliaires	0 gr. 106	—
— Cholestérol	3 gr.	—

Quelques jours avant le décès du malade, alors qu'il ne s'alimentait pratiquement plus et que l'ictère verdâtre en était au sixième mois de son évolution, nous trouvons le 21 avril 1938 :

— Bilirubine	2 gr.	pour 1.000
— Sels biliaires	0 gr. 068	—
— Cholestérol	1 gr. 30	—

OBS. — M..., N° 80 (*Service de M. le Professeur LAUBRY*). — Ictère datant de 15 jours, survenu d'une façon lente et progressive sans aucun élément douloureux et sans fièvre. Toutefois, il existe une période de 3 semaines, pendant laquelle la malade se plaint d'avoir perdu complètement l'appétit, de souffrir d'un état nauséeux perpétuel, dégoût électif très prononcé pour les aliments gras, et enfin, d'une épigastralgie post-prandiale avec ballonnement abdominal très marqué.

L'examen nous montre une malade avec un ictère généralisé jaune-safran. Les selles sont complètement décolorées. Les urines brun-acajou. Il est difficile de sentir le foie que l'on devine plutôt, légèrement augmenté sous une paroi très épaisse.

— l'urée sanguine est à 0 gr. 35.

— la réaction de Bordet-Wasserman est négative dans le sang.

Une première épreuve de galactosurie nous donne le 4 janvier 1939 les résultats suivants :

— I	2 gr.	pour 1.000
— II	traces	
— III	néant	
— IV	néant	

Le diagnostic d'ictère catarrhal, que nous avons un moment envisagé, ne semble pas confirmé par les résultats de cette épreuve biologique.

Nous ne l'abandonnons cependant pas complètement après l'examen des chiffres de notre premier dosage des éléments biliaires du sang :

— Bilirubine	1 gr.	pour 1.000
— Sels biliaires	0 gr. 092	—
— Cholestérol	2 gr. 80	—

Nous verrons qu'il n'est pas absolument exceptionnel d'observer des cholémies pigmentaires aussi importantes dans certains types d'ictère catarrhal.

Le deuxième dosage pratiqué le 28 janvier 1939 donne :

— Bilirubine	1 gr. 14	pour 1.000
— Sels biliaires	0 gr. 092	—
— Cholestérol	2 gr. 75	—

Enfin, un troisième dosage, pratiqué le 4 février 1939, nous montre les résultats suivants :

— Bilirubine	1 gr. 33	pour 1.000
— Sels biliaires	0 gr. 090	—
— Cholestérol	3 gr.	—

Nous assistons à une accentuation de la jaunisse qui, cliniquement, tourne au vert olivâtre à l'heure où en cas d'ictère catarrhal, elle devrait commencer à ébaucher une atténuation. Mais il n'est pas que la teinte des pigments qui oriente notre diagnostic vers une autre voie. Cette femme, qui a dépassé la soixantaine, commence à maigrir d'une façon importante; en quelques semaines elle passe de 64 kg. 500 à 59 kg. Localement, on arrive à sentir nettement le bord inférieur du foie. Et on a l'impression de percevoir sous ce bord, une masse arrondie, volumineuse, mobile, qu'il est difficile de définir exactement à cause de l'épaisseur de la paroi abdominale, mais qui semble bien être une grosse vésicule biliaire.

Un dernier examen est pratiqué la veille du départ de la malade, qui quitte sur sa demande le service dans lequel elle est hospitalisée. Le 13 février 1939 :

— Bilirubine	1 gr. 75	pour 1.000
— Sels biliaires	0 gr. 090	—
— Cholestérol	3 gr.	—

Galactosurie :

— I	3 gr.	pour 1.000
— II	traces	
— III	néant	
— IV	néant	

OBS. — L..., N° 71 : Agé de 75 ans, atteint d'un ictère datant de huit jours.

Il est hospitalisé à l'occasion d'une crise douloureuse de la fosse iliaque droite qui coïncide avec l'apparition de la jaunisse. Il s'agit manifestement d'un engouement herniaire sur une hernie qui refuse d'obéir au « taxis ». En raison de son ictère, on surseoit à l'intervention et d'ailleurs, cet accident local rentre rapidement dans l'ordre, tandis que l'ictère poursuit son évolution. Il est difficile de mettre sur son compte les quelques troubles digestifs qui en marquent le développement. Certes, il

existe une inappétence et un état saburral des voies digestives qui suffisent à justifier l'existence d'un incident intestinal.

Toutefois, il s'agit d'un ictère manifestement cholostatique avec des selles complètement décolorées, des urines brun acajou.

Le foie est à peine perceptible sous le rebord costal ; il n'existe pas de splénomégalie.

— L'urée sanguine est à 0 gr. 30.

— La réaction de Bordet-Wasserman dans le sang est négative.

Cependant, si la diurèse est bonne, si l'évolution se poursuit dans la plus parfaite apyrexie, un amaigrissement rapide s'installe qui fait perdre au malade, quelque huit livres en quatre semaines d'hospitalisation.

Deux dosages sont pratiqués :

Le 16 septembre 1938 :

— Bilirubine	1 gr. 23	pour 1.000
— Sels biliaires	0 gr. 112	—
— Cholestérol	2 gr. 50	—

Le 21 septembre 1938 :

— Bilirubine	1 gr. 50	pour 1.000
— Sels biliaires	0 gr. 088	—
— Cholestérol	2 gr. 50	—

*
**

Voilà donc quatre malades dont l'observation clinique entre manifestement dans le cadre des ictères par rétention mécanique. Dans deux cas, la vérification anatomique a confirmé cette hypothèse.

Quels renseignements nous fournissent les examens de sang, lorsque nous comparons les chiffres respectifs de la cholémie pigmentaire, de la cholalémie et de la cholestérinémie ?

Ils confirment tout d'abord ce que nous avons signalé après la lecture de notre tableau n° 1. Nous avons là les chiffres les plus hauts de cholémie pigmentaire et les plus fortes valeurs en sels biliaires et cholestérol qui se puissent rencontrer, non seulement au cours des syndromes ictériques, mais encore au cours de n'importe quelle affection susceptible d'augmenter le taux de ces divers éléments.

D'ailleurs, E. CHABROL n'écrivait-il pas : « Parmi les très

fortes cholestérolémies, se rangent sans conteste les ictères par obstruction du canal cholédoque, les cancers du pancréas, les calculs biliaires ; et à la vérité ces derniers ne s'accompagnent pas toujours d'une hyper-cholestérolémie ; ainsi que l'avait montré CHAUFFARD, l'infection angio-cholitique fait baisser le taux du cholestérol ».

Mais le véritable objet de ces observations n'est pas dans le fait d'apporter une confirmation à des notions qui ressortent d'une façon beaucoup plus éclatante à l'étude de notre statistique.

Le véritable intérêt, ici, est de pouvoir suivre pendant des semaines et des mois l'évolution d'un ictère, à travers les variations comparatives du pigment biliaire, du sel biliaire et du cholestérol. Nous pouvons voir là comment se comportent, à des examens répétés et successifs, ces différents éléments et quels rapports ils affectent entre eux.

Deux notions principales se dégagent de l'étude de ces quatre malades atteints d'ictère cholostatique.

a) La première est de constater l'ascension pratiquement parallèle des trois éléments biliaires. Pigments, sels et cholestérol suivent une même courbe ascensionnelle. Toutefois, le sel biliaire, lui, atteint très vite son taux maximum, après quoi il se stabilise à un chiffre qui va rester constant et immuable pendant de longues semaines.

Le pigment biliaire poursuit plus longtemps sa courbe ascendante. Nous entrevoyons ces faits dans l'observation n° 80, où, en deux mois d'évolution, la bilirubinémie passe successivement de 1 gr. pour 1000 à 1 gr. 14, puis à 1 gr. 33 et enfin à 1 gr. 75. Tandis que le sel biliaire s'est situé rapidement à son chiffre le plus élevé, 0 gr. 110 pour 1000. Par la suite, il va fléchir quelque peu pour se stabiliser rapidement autour de 0 gr. 090 pour 1000.

D'autres fois, comme dans les observations n° 25, 70 et 71, le sel biliaire poursuit d'une façon absolument parallèle au pigment sa marche ascendante.

Quant au cholestérol, il semble dans trois cas au moins suivre fidèlement les fluctuations de la bilirubine et du sel biliaire.

b) La deuxième notion qui apparaît surtout à l'étude de l'observation n° 25, est de voir une chute brusque et simultanée du sel biliaire et du cholestérol sanguin, au moment où la cholémie pigmentaire se maintient encore à un taux très élevé. C'est en effet au sixième mois de l'ictère, quelques jours avant la mort, que l'on voit les sels biliaires passer brusquement de 0 gr. 106 pour 1000 à 0 gr. 068 ; le cholestérol de 3 gr. pour 1000 à 1 gr. 30 pour 1000, à l'heure où la cholémie pigmentaire reste immuable autour de 2 gr.

De semblables faits avaient déjà été signalés par VAN NOORDEN, GOUGET, BRULÉ, E. CHABROL et BARIÉTY.

Plus récemment, E. CHABROL et Jean COTTET confirment ces notions, lorsqu'ils écrivent que si « dans les premiers jours de l'obstruction les deux cholémies s'élèvent rapidement, bien vite le taux de l'acide cholalique atteint une limite qu'il ne peut dépasser ; quelques fois même, on assiste au début du troisième mois à une régression légère des sels, tandis que le taux des pigments continue à s'élever ou à se maintenir au chiffre où il se trouve ».

Quant à la chute parallèle du cholestérol, on la doit mettre, semble-t-il, dans le cas particulier, plus peut-être sur l'état de cachexie et de dénutrition du malade que sur la parenté chimique du cholestérol avec l'acide cholalique dont il semble dans certains cas, suivre la destinée.

Tels sont les faits les plus saillants qui survivent au dépouillement de ces observations, et dont nous verrons plus tard qu'ils ne sont pas sans intérêt pour le médecin qui hésite entre l'ictère catarrhal prolongé, la cirrhose ictérique ou l'obstruction mécanique des voies biliaires.

ICTERES CATARRHAUX ET INFECTIEUX BENINS

Notre tableau n° II intéresse 42 malades sur lesquels ont été effectués 64 dosages de bilirubine, de sels biliaires et de cholestérol.

Là encore, si nous procédons à une étude purement analytique des résultats, nous sommes amenés à faire les constatations suivantes :

Bilirubinémie :

- 3 fois son taux dépasse 1 gr. pour 1000.
- 12 fois il est situé entre 0 gr. 50 et 1 gr. pour 1000.
- 8 fois il est compris entre 0 gr. 30 et 0 gr. 50 p. 1000.
- 33 fois il oscille entre 0 gr. 10 et 0 gr. 30 pour 1000.
- 8 fois enfin il n'atteint pas le chiffre de 0 gr. 10 pour 1000.

Cholalémie :

- 25 fois ses chiffres se placent au-dessus de 0 gr. 080 pour 1000.
- 13 fois ils vont de 0 gr. 050 à 0 gr. 080 pour 1000.
- 24 fois ils varient entre 0 gr. 020 et 0 gr. 050 p. 1000.
- 2 fois seulement ils n'atteignent pas le taux de 0 gr. 020 pour 1000.

Cholestérinémie :

- 19 fois sa valeur dépasse 2 gr. pour 1000.
- 18 fois elle se situe entre 1 gr. 60 et 2 gr. pour 1000.
- 8 fois elle oscille entre 1 gr. 50 et 1 gr. 60 pour 1000.
- 11 fois elle est comprise entre 1 gr. 20 et 1 gr. 50 pour 1000.
- 4 fois elle varie entre 1 gr. et 1 gr. 20 pour 1000.
- 4 fois enfin elle se situe au-dessous de 1 gr.

Tels sont les chiffres considérés isolément.

Lorsqu'on les compare à ceux observés dans le précédent tableau, on ne manque pas de faire plusieurs remarques :

1° S'il nous arrive de trouver des chiffres de bilirubine importants, dont 3 atteignent et dépassent même 1 gr. p. 1000,

TABLEAU II

DIAGNOSTIC	DATES	SELS BILIAIRES	BILIRUBINE	CHOLES- TÉROL
<i>OBS. 85.</i> — Ict. catarrhal prolongé.	4- 5-35 24- 5-35	0 gr. 095 0 gr. 032	0 gr. 20 0 gr. 20	2 gr. 1 gr. 70
<i>OBS. 86.</i> — Ict. catarrhal.	10-10-35	0 gr. 036	0 gr. 25	2 gr. 50
<i>OBS. 87.</i> — Ict. catarrhal.	11- 3-36	0 gr. 088	0 gr. 16	1 gr. 72
<i>OBS. 88.</i> — Ict. catarrhal.	18- 3-36	0 gr. 036	0 gr. 08	2 gr. 30
<i>OBS. 89.</i> — Ict. catarrhal.	6- 5-36	0 gr. 090	0 gr. 71	2 gr. 15
<i>OBS. 90.</i> — Ict. catarrhal.	22- 4-37	0 gr. 080	0 gr. 57	3 gr.
<i>OBS. 91.</i> — Ict. catarrhal.	12- 6-37 25- 6-37 5- 7-37	0 gr. 088 0 gr. 080 0 gr. 072	0 gr. 22 0 gr. 20 0 gr. 18	2 gr. 50 2 gr. 50 2 gr. 72
<i>OBS. 92.</i> — Ict. catarrhal.	24- 6-37	0 gr. 056	0 gr. 11	1 gr. 64
<i>OBS. 93.</i> — Ict. catarrhal chez une spécifique.	24- 6-37 29- 6-37 16- 7-37	0 gr. 080 0 gr. 080 0 gr. 032	0 gr. 33 0 gr. 33 0 gr. 10	1 gr. 87 2 gr. 50 1 gr. 50
<i>OBS. 94.</i> — Ict. catarrhal.	5- 7-37 16- 7-37	0 gr. 080 0 gr. 080	1 gr. 0 gr. 80	2 gr. 50 2 gr. 20
<i>OBS. 95.</i> .. Subictère.	26- 7-37 19- 8-37	0 gr. 024 0 gr. 020	0 gr. 08 0 gr. 07	2 gr. 50 2 gr. 50
<i>OBS. 96.</i> — Angiocholite sup- purée.	28- 8-37	0 gr. 048	0 gr. 12	1 gr. 36
<i>OBS. 97.</i> — Ict. catarrhal.	27- 7-37	0 gr. 040	0 gr. 12	1 gr. 36
<i>OBS. 98.</i> — Ict. catarrhal.	20- 7-37	0 gr. 096	0 gr. 85	3 gr.
<i>OBS. 99.</i> — Subict. à rechus. tes.	1-10-37	0 gr. 032	0 gr. 08	1 gr. 38

DIAGNOSTIC	DATES	SELS BILIAIRES	BILIRUBINE	CHOLESTÉROL
<i>OBS. 100.</i> — Ict. catarrhal prolongé.	4-10-37 18-10-37 25-10-37 2-11-37	0 gr. 056 0 gr. 064 0 gr. 048 0 gr. 020	0 gr. 33 0 gr. 28 0 gr. 10 0 gr. 08	1 gr. 07 1 gr. 64 1 gr. 88 1 gr. 40
<i>OBS. 101.</i> — Ict. infectieux épidémique.	28-10-37 2-11-37	0 gr. 083 0 gr. 060	0 gr. 25 0 gr. 18	0 gr. 83 1 gr. 50
<i>OBS. 102.</i> — Ict. catarrhal prolongé avec gros foie.	29-11-37	0 gr. 070	0 gr. 71	3 gr. 50
<i>OBS. 103.</i> — Ict. catarrhal.	11-12-37 4- 1-38	0 gr. 070 0 gr. 032	0 gr. 22 1 gr.	1 gr. 50 1 gr. 50
<i>OBS. 104.</i> — Ict. catarrhal.	14- 1-38	0 gr. 064	1 gr. 20	1 gr. 36
<i>OBS. 105.</i> — Ict. fébrile.	8- 1-38	0 gr. 048	0 gr. 18	1 gr.
<i>OBS. 106.</i> — Ict. catarrhal.	19- 1-38	0 gr. 040	0 gr. 10	1 gr. 66
<i>OBS. 107.</i> — Ict. catarrhal.	29- 1-38	0 gr. 080	0 gr. 16	1 gr. 87
<i>OBS. 108.</i> — Ict. catarrhal.	2- 2-38	0 gr. 096	0 gr. 16	1 gr. 24
<i>OBS. 109.</i> — Ict. catarrhal prolongé.	10- 2-38	0 gr. 080	0 gr. 12	1 gr. 25
<i>OBS. 110.</i> — Ictère infectieux épidémique.	10- 2-38	0 gr. 096	0 gr. 10	0 gr. 83
<i>OBS. 111.</i> — Ictère épidémique à rechûtes.	15- 3-38	0 gr. 072	0 gr. 28	1 gr.
<i>OBS. 112.</i> — Ict. fébrile.	15- 3-38	0 gr. 096	0 gr. 33	1 gr. 66
<i>OBS. 113.</i> — Ict. catarrhal.	29- 3-38	0 gr. 048	0 gr. 33	1 gr. 87
<i>OBS. 114.</i> — Ict. infectieux épidémique.	31- 3-38	0 gr. 096	0 gr. 50	1 gr. 25
<i>OBS. 115.</i> — Ict. catarrhal.	5- 4-38	0 gr. 096	0 gr. 33	1 gr. 24
<i>OBS. 116.</i> — Ict. catarrhal diurèse accentuée.	6- 4-38 13- 4-38	0 gr. 096 0 gr. 088	0 gr. 66 0 gr. 46	1 gr. 50 1 gr. 26
<i>OBS. 117.</i> — Ict. catarrhal.	13- 4-38	0 gr. 040	0 gr. 08	0 gr. 93
<i>OBS. 118.</i> — Ictère fébrile.	20- 4-38	0 gr. 056	0 gr. 10	2 gr. 14

DIAGNOSTIC	DATES	SELS BILIAIRES	BILIRUBINE	CHOLESTÉROL
<i>OBS. 67.</i> — Ictère infectieux.	25-10-38	0 gr. 104	0 gr. 33	1 gr. 66
	2-11-38	0 gr. 048	0 gr. 28	2 gr. 10
	14-11-38	traces	0 gr. 25	2 gr. 14
<i>OBS. 67 bis.</i> — Subict. avec gros foie.	22-10-38	traces	0 gr. 05	1 gr. 50
<i>OBS. 68.</i> — Ict. spirochétosique avec séro-diagnostic positif. Evolution vers la guérison.	15- 7-38	0 gr. 048	0 gr. 85	1 gr. 50
	21- 7-38	0 gr. 040	0 gr. 66	1 gr. 66
	28- 7-38	0 gr. 032	0 gr. 57	1 gr. 66
	4- 8-38	0 gr. 020	0 gr. 20	1 gr. 66
	20-10-38	traces	0 gr. 15	1 gr. 90
<i>OBS. 73.</i> — Ictère fébrile.	7- 7-38	0 gr. 096	0 gr. 25	1 gr. 15
	15- 7-38	0 gr. 052	0 gr. 25	1 gr. 20
	1- 8-38	0 gr. 040	0 gr. 18	1 gr. 36
<i>OBS. 74.</i> — Ictère fébrile, gros foie, grosse rate.	30- 6-38	0 gr. 104	0 gr. 28	1 gr. 86
	7- 7-38	0 gr. 032	0 gr. 33	1 gr. 66
<i>OBS. 76.</i> — Ictère épidémique.	28- 5-38	0 gr. 088	0 gr. 20	0 gr. 40
<i>OBS. 77.</i> — Ictère prolongé.	24- 5-38	0 gr. 056	0 gr. 62	1 gr. 50
<i>OBS. 78.</i> — Ictère infectieux.	17- 5-38	0 gr. 040	0 gr. 10	2 gr.

ce n'est pas dans ce groupe de malades qu'il faut nous attendre à rencontrer les plus fortes cholémies pigmentaires. Dans la série précédente, avec un nombre de dosages inférieur (41 au lieu de 64). nous trouvons 16 fois des bilirubinémies supérieures à 1 gr. Si l'on considère les valeurs inférieures, on constate que 15 fois seulement, le chiffre de la cholémie pigmentaire s'élève à 0 gr. 50 et plus, alors que dans notre tableau n° I, 28 fois elle dépasse cette valeur sur 41 dosages effectués.

La conclusion qui semble pouvoir être tirée de cette constatation est que, s'il est habituel de trouver des chiffres élevés de bilirubinémie au cours des ictères du type catarrhal ou infectieux, il n'en est pas moins vrai que rarement ces chiffres atteignent en valeur absolue ceux que l'on note au cours des obstructions pancréatiques ou cholédociennes.

2° Si nous envisageons le taux des cholalémies, nous constatons que 38 fois il est supérieur à 0 gr. 050 p. 1000, alors que 34 fois seulement il se situait dans les mêmes limites au cours des ictères néoplasiques et calculeux. Bien que le pourcentage demeure en faveur de ceux-ci, on ne manquera pas d'être frappé par l'élévation importante du chiffre des sels biliaires au cours des ictères catarrhaux ou infectieux bénins. Remarquons en passant que ces chiffres intéressent tous des malades qui ont été observés à la période du tout début de leur jaunisse. Et nous verrons ultérieurement que cette notion n'est pas loin d'être la moins intéressante.

Par contre, si nous abordons les chiffres les plus bas, nous constatons que les cholalémies du tableau n° II se situent 26 fois au-dessous de 0 gr. 050 p. 1000, alors que celles du tableau n° I ne s'y rencontrent que 12 fois.

3° Que devient le cholestérol ?

45 fois sur 64, sa valeur dépasse 1 gr. 50 pour 1000.

— 8 fois, il demeure au-dessous de 1 gr. 20.

Nous sommes loin, ici d'atteindre aux chiffres de 4 et 5 gr. qu'il nous a été donné d'observer dans les ictères cholestatiques : 38 fois sur 41, en effet, le taux de la cholestérinémie a dépassé 1 gr. 50, et d'autre part sa valeur n'est jamais descendue au-dessous de 1 gr. 30 pour 1000.

Comment se présentent maintenant les rapports qu'affectent entre elles ces différentes valeurs ? Comment surtout, à des examens répétés, se comportent les chiffres respectifs de la bilirubine, des sels biliaires et du cholestérol ? Observons-nous les mêmes marges de différence entre sels et pigments, voyons-nous, en d'autres termes, s'établir d'aussi larges dissociations pigmento-cholaliques au profit de la bilirubine que celles relevées dans les examens d'ictères mécaniques ?

Il n'est, pour ce faire, que d'étudier les quelques observations suivantes :

OBS. 67. — Malade âgé de 24 ans est hospitalisé au 4^e jour d'un ictère. Il s'agit d'un ictère franc généralisé avec décoloration des selles, urine foncée, l'examen du foie le montre augmenté de volume, débordant d'un travers de main le rebord costal, sa consistance est notoirement accrue, et d'autre part il est légèrement douloureux. Il n'existe pas de splénomégalie perceptible.

L'installation de cet ictère a été précédée d'une période de 10 jours où se sont développés : des troubles digestifs, inappétence, état nauséux ; des douleurs épigastriques survenant après les repas.

Il n'existe par ailleurs aucune manifestation infectieuse ; la température n'a jamais dépassé 37°5. L'amaigrissement est modéré.

L'urée sanguine est à 0 gr. 30.

La réaction de Bordet-Wasserman est négative dans le sang.

Un premier examen est pratiqué le 25 octobre 1938, soit au 5^e jour de l'ictère. Il montre :

— Bilirubine	0 gr. 33	pour 1000
— Sels biliaires	0 gr. 048	—
— Cholestérol	1 gr. 66	—

Un deuxième dosage est pratiqué huit jours plus tard à une période où la jaunisse n'a absolument pas varié :

— Bilirubine	0 gr. 28	pour 1000
— Sels biliaires	0 gr. 48	—
— Cholestérol	2 gr. 10	—

Un troisième dosage est enfin contemporain de la convalescence annoncée par l'amorce de la diurèse et par l'ictère qui, lui-même, commence à décroître avec des urines nettement moins foncées :

— Bilirubine	0 gr. 25	pour 1000
— Sels biliaires	traces	—
— Cholestérol	2 gr. 14	pour 1000

Cette affection a évolué, somme toute, en quelques jours, vers la guérison et s'est comportée comme un ictère catarrhal commun.

OBS. 68. — Il s'agit d'un malade âgé de 30 ans qui est hospitalisé le 13 juillet 1938 pour un ictère et des épistaxis abondantes apparues au décours d'une infection qui paraît sévère.

Le début remonte au 1^{er} juillet ; il est marqué par des frissons répétés et une ascension thermique à 40°. Le lendemain voit se déclarer une angine. Une courbature intense s'installe, faite de rachialgies pénibles. Des douleurs dans les masses musculaires des cuisses et des mollets font leur apparition. Des troubles gastro-intestinaux complètent enfin ce tableau d'allure sérieuse.

Le 4 juillet, la température tombe brusquement à 37°.

Le 5 juillet, apparaît un ictère.

Huit jours après, le malade entre à l'Hôpital St-Antoine. A l'examen, on est frappé par deux choses : la teinte flamboyante de la jaunisse d'une part et la forte injection des conjonctives d'autre part.

Le foie est gros et douloureux.

La rate est accessible à la palpation.

Les urines sont albumineuses.

L'urée sanguine est de 2 gr. 70.

Le 16 juillet surviennent des hémorragies intestinales abondantes et des épistaxis répétées.

Le 28 survient une recrudescence du syndrome infectieux, à l'heure où l'ictère continue à décroître.

Le séro-diagnostic au spirochète de Inada et Ido est fortement positif.

La convalescence s'amorce le 4 août. A ce moment, l'albumine a disparu de l'urine et l'urée sanguine est à 0 gr. 45.

Deux types d'épreuves du fonctionnement hépatique ont été utilisés : tout d'abord, et par 3 fois, les 19 et 29 juillet, puis le 6 août, l'épreuve des concentrations galactosuriques fractionnées. A trois reprises, elle s'est montrée absolument négative, aucun des échantillons prélevés ne contenant des taux de galactose tels qu'ils puissent faire penser que le métabolisme de ce corps soit perturbé dans sa traversée hépatique.

D'autre part, cinq dosages sanguins ont été effectués à 5 étapes différentes de la maladie.

Le 17 juillet 1938, au 10^e jour de l'ictère :

— Bilirubine	0 gr. 85	pour 1000
— Sels biliaires	0 gr. 048	—
— Cholestérol	1 gr. 50	—

Le 21 juillet 1938 :

— Bilirubine	0 gr. 66	pour 1000
— Sels biliaires	0 gr. 040	—
— Cholestérol	1 gr. 66	—

Le 28 juillet 1938, au moment de la rechute fébrile :

— Bilirubine	0 gr. 57	pour 1000
— Sels biliaires	0 gr. 032	—
— Cholestérol	1 gr. 66	—

Le 4 août 1938, au moment où s'amorçait la convalescence :

— Bilirubine	0 gr. 20	pour 1000
— Sels biliaires	0 gr. 020	—
— Cholestérol	1 gr. 66	—

Le 20 octobre 1938 :

— Bilirubine	0 gr. 15	pour 1000
— Sels biliaires	traces	
— Cholestérol	1 gr. 90	—

Avant de poursuivre l'exposé de quelques cas que nous avons eu la chance de pouvoir étudier par plusieurs examens, nous voulons nous arrêter quelque peu sur ces deux observations. Nous les avons juxtaposées à dessein, car leur histoire clinique est suffisamment caractéristique pour assigner à chacune d'elles une place nette dans le cadre des ictères.

— L'observation 67 représente en effet le type de l'ictère catarrhal commun apyrétique avec ses troubles dyspeptiques et cette épigastralgie que certains auteurs se plaisent à reconnaître comme un signe qui lui est très particulier.

— L'observation 68 représente, au contraire, le type même de l'ictère infectieux spécifique qui se développe à la suite de l'infection de l'organisme par l'agent de la spirochétose ictéro-hémorragique. Ce diagnostic a d'ailleurs été sanctionné par la réponse du laboratoire. Si nous considérons les chiffres fournis par les dosages des éléments biliaires dans le sang, nous sommes frappés de voir qu'ils suivent dans leurs rapports une marche sensiblement identique dans les deux cas.

La dissociation pigmento-cholalique s'effectue toujours au profit des pigments.

Mais où l'évolution rompt complètement avec ce que l'on voit dans les rétentions mécaniques, c'est de voir les sels biliaires disparaître ou ne plus exister qu'à l'état de traces à l'heure où la cholémie pigmentaire est encore dans les limites de l'ictère franc. En effet, le 14 novembre 1938, dans la première observation, le taux de la bilirubine est à 0 gr. 25 p. 1000, alors que les sels biliaires n'existent plus que sous forme de traces indosables. Il en est de même dans le second cas, lorsqu'on trouve, en regard d'une cholémie de 0 gr. 20 p. 1000, une cholalémie dont le taux est très voisin des chiffres physiologiques, puisqu'elle atteint à peine à 0 gr. 020 p. 1000. Cette baisse rapide des sels biliaires, alors

que la cholémie pigmentaire ne décroît que très progressivement, est bien particulière à l'ictère catarrhal et à l'ictère infectieux bénin. Elle n'a rien de commun, dans tous les cas, avec la baisse que l'on peut observer à la période terminale des grandes rétentions pancréatiques. Elle ne saurait en avoir la signification fâcheuse, puisqu'elle n'en possède pas les modalités évolutives ; en d'autres termes, dans un cas, pigments et sels baissent ensemble, les uns suivant une courbe moins rapide que les autres ; dans l'autre cas, on assiste à une chute brusque et profonde de la cholestémie, alors que la bilirubinémie continue à plafonner à des taux importants. Dans les ictères cholostatiques, ce n'est qu'au terme de longs mois d'évolution que l'on observe cette chute de la cholestémie. Par contre, dans l'ictère catarrhal, elle apparaît d'une façon très précoce, mais à un moment où la cholémie pigmentaire a déjà amorcé également une baisse en pente douce, bien différente de la courbe sinon ascendante, du moins très tendue que l'on observe dans le cancer du pancréas.

Par contre, c'est à l'heure où s'observe cette défervescence pigmento-cholalique que l'on voit le cholestérol amorcer, au contraire, une courbe ascendante.

Dans la première observation, le taux du cholestérol passe, en effet, successivement de 1 gr. 66 p. 1000 à 2 gr. 10, puis à 2 gr. 14 la veille de la guérison.

Dans l'obs. 68. il est à 1 gr. 50 p. 1000 au plus fort de l'infection ; il se maintient par la suite à 1 gr. 66 et nous le trouvons enfin à 1 gr. 86 p. 1000 au moment où le malade achève sa convalescence.

Nous verrons quelle signification on doit accorder à cette variation de la courbe cholestérinémique au cours des ictères infectieux.

Ainsi donc, nous entrevoyons, après l'étude détaillée de ces faits, deux notions importantes :

a) A savoir que, d'une part, l'ictère commun catarrhal apyrétique se comporte tout comme l'ictère infectieux le mieux

individualisé, le plus spécifique, en regard des variations de la cholémie saline, de la cholémie pigmentaire et de la cholestérolémie.

b) D'autre part, l'un et l'autre peuvent rappeler tout au moins au début de leur évolution, dans le premier septennaire, les grandes rétentions mécaniques. Mais on s'aperçoit qu'ils ne tardent pas à s'en écarter et on les voit dès lors prendre une position bien nette, si l'on a soin de suivre, au cours d'examens répétés, les fluctuations de la cholestémie et de la cholestérinémie en particulier.

Les observations qui suivent ne vont faire que confirmer ces notions que nous avons voulu faire ressortir, en prenant comme chefs de file :

— Deux types d'ictères suffisamment différenciés sur le plan clinique et biologique, et

— Deux types de malades suffisamment étudiés à des périodes successives de leur affection.

Nous allons continuer en passant en revue quelques types d'ictère catarrhal commun apyrétique.

OBS. 85. — Il s'agit d'une femme âgée de 31 ans, qui présente un ictère apparu depuis 15 jours. Quoique intense, cet ictère semble cependant quelque peu en voie de régression, aux dires de la malade. Les urines demeurent toutefois très foncées, les selles sont complètement décolorées

Il existe du prurit sans bradycardie.

Le foie déborde de trois travers de doigt le rebord costal, il est lisse, régulier, non douloureux. Sa consistance paraît notablement accrue. La rate n'est pas palpable.

L'installation de cet ictère, qui s'est faite sans douleur ni température, a été précédée d'une phase de troubles digestifs très intenses, qui ont fait penser à une affection gastro-intestinale :

— Perte de l'appétit, nausées, vomissements très abondants et fréquents.

— Epigastralgie qui a disparu quelque temps après le développement de l'ictère.

— Crises de diarrhée fréquentes, enfin.

La malade est d'ailleurs une dyspeptique ancienne. En 1932 se place un épisode intestinal avec fièvre, diarrhée, vomissements, étiqueté embarras gastrique fébrile.

Les urines ne contiennent pas d'albumine.

La stalagmométrie montre la présence de sels biliaires (tension superficielle abaissée).

L'urée sanguine est à 0 gr. 30.

La réaction de Bordet-Wasserman dans le sang est négative.

La malade quitte l'hôpital le 8 juin 1935.

Deux dosages ont été pratiqués :

Le 4 mai 1935 :

— Bilirubine	0 gr. 20	pour 1000
— Sels biliaires	0 gr. 095	—
— Cholestérol	2 gr. 00	—

Le 25 mai 1935 :

— Bilirubine	0 gr. 20	pour 1000
— Sels biliaires	0 gr. 030	—
— Cholestérol	1 gr. 70	—

OBS. 91. — Malade âgé de 40 ans, est hospitalisé au 7^e jour d'un ictère. Celui-ci s'est installé progressivement après quelques jours où se sont développés des troubles dyspeptiques, anorexie, état nauséux, constipation. Il n'existe aucun malaise d'ordre infectieux, pas de courbature, pas d'état grippal, pas d'élévation thermique.

A l'examen, on se trouve en présence d'un homme en excellent état, dont le foie déborde légèrement le rebord costal. On l'accroche surtout dans la région épigastrique médiane, où sa consistance paraît normale et où sa palpation ne réveille aucune douleur.

Il n'existe pas de splénomégalie appréciable.

L'examen complet du malade ne donne aucun autre renseignement.

L'urée sanguine est à 0 gr. 35.

La réaction de Bordet-Wasserman dans le sang est négative.

Au 19^e jour de l'ictère, le 25 juin 1937, une épreuve de galactosurie s'avère très perturbée donnant :

— I	170 cm3	32 gr. 90	pour 1000
— II	112 cm3	14 gr. 40	—
— III	630 cm3	néant	
— IV	900 cm3	néant	

Des dosages sanguins des éléments biliaires sont effectués à trois reprises au cours de l'évolution de cet ictère apyrétique, qui

s'accompagne, sous l'influence d'injections intra-veineuses de sels biliaires, d'une diurèse continue autour de 2 litres.

Au 8^e jour de l'ictère :

— Bilirubine	0 gr. 22	pour 1000
— Sels biliaires	0 gr. 088	—
— Cholestérol	0 gr. 50	—

Au 20^e jour de l'ictère :

— Bilirubine	0 gr. 20	pour 1000
— Sels biliaires	0 gr. 080	—
— Cholestérol	2 gr. 50	—

Au 30^e jour, enfin :

— Bilirubine	0 gr. 18	pour 1000
— Sels biliaires	0 gr. 072	—
— Cholestérol	2 gr. 72	—

OBS. 93. — Malade âgé de 24 ans, est hospitalisé au 8^e jour d'un ictère ; celui-ci est apparu au lendemain d'une courte période de malaises d'ordre digestif : inappétence, nausées, quelques rares vomissements.

Il n'y a eu, par contre, aucun élément infectieux : pas de température pas de douleurs articulaires ou musculaires pas d'angine.

Il s'agit d'un ictère franc généralisé avec décoloration des matières et pigmentation très intense des urines.

Le foie est augmenté de volume ; il déborde les fausses côtes d'environ trois travers de doigt.

La rate est également accessible à la palpation.

Le diagnostic d'ictère catarrhal commun est posé avec une certaine réserve, lorsqu'on prend connaissance des antécédents de la malade.

Il ne s'agit pas tellement des antécédents lointains, qui font remonter à quelque six mois un accident secondaire caractérisé par une roséole faisant suite à un chancre de la grande lèvre. Mais il s'agit surtout d'antécédents plus récents, où l'on retient l'application d'un traitement arséno-bismuthique ayant entraîné des troubles d'intolérance notoire.

Depuis trois mois, tout traitement a dû être abandonné, devant l'intensité des réactions digestives que provoquait l'administration de ces deux médicaments.

L'examen ne révèle aucun stigmate de syphilis nerveuse, cutanée ou viscérale en évolution. Une réaction de Bordet-Wasserman pratiquée à quelques semaines d'intervalle s'est montrée chaque fois négative dans le sang.

L'urée sanguine est à 0 gr. 30.

Une épreuve de galactosurie montre quelques légères perturbations :

— I	110 cm3	11 gr. 10	pour 1000
— II	60 cm3	15 gr. 50	—
— III	—	néant	
— IV	—	néant	

Trois dosages des éléments biliaries du sang sont pratiqués. Le premier au 12^e jour de l'ictère ; il donne comme résultat :

— Bilirubine	0 gr. 33	pour 1000
— Sels biliaries	0 gr. 088	—
— Cholestérol	2 gr. 50	—
— Cholestérol	1 gr. 87	—

Huit jours après, au moment où la jaunisse n'avait sensiblement pas varié :

— Bilirubine	0 gr. 35	pour 1000
— Sels biliaries	0 gr. 088	—
— Cholestérol	2 gr. 50	—

Enfin, trois semaines plus tard, à l'heure où la défervescence clinique s'annonçait par une augmentation de la diurèse et un éclaircissement du teint :

— Bilirubine	0 gr. 10	pour 1000
— Sels biliaries	0 gr. 030	—
— Cholestérol	1 gr. 60	—

OBS. 116. — Malade âgé de 22 ans, peintre en bâtiment ; est hospitalisé le 5 avril 1938, au 6^e jour d'un ictère apparu progressivement et constituant pratiquement à lui seul toute la maladie. Il n'existe en effet aucun symptôme prémonitoire ni d'ordre infectieux : pas de température, pas de courbature ; ni d'ordre digestif : pas de perte de l'appétit ni d'état nauséeux, aucun phénomène douloureux, ni épigastrique, ni hépato-vésiculaire.

L'examen montre l'existence d'une hépatomégalie modérée. Le foie est de consistance normale. La rate n'est pas perceptible.

Avec cet ictère d'intensité moyenne, l'état général demeure excellent et il n'existe pas cette asthénie que l'on rencontre si souvent chez ces malades ; la diurèse se maintient chaque jour autour de 2 litres.

L'urée sanguine est à 0 gr. 30, la réaction de Bordet-Wasserman dans le sang est négative.

L'épreuve des concentrations galactosuriques fractionnées ne déceale aucune anomalie. Les dosages sanguins donnent les résultats suivants :

Le 6 avril 1938 :

— Bilirubine	0 gr. 66	pour 1000
— Sels biliaires	0 gr. 096	—
— Cholestérol	1 gr. 50	—

Dix jours plus tard, au moment où la jaunisse est déjà en décroissance, on trouve :

— Bilirubine	0 gr. 26	pour 1000
— Sels biliaires	0 gr. 080	—
— Cholestérol	1 gr. 26	—

OBS. 101. — Malade âgé de 25 ans ; est hospitalisé pour l'installation brusque :

— D'un syndrome infectieux important, avec : température à 40°, frissons répétés, angine érythémato-pultacée diffuse, douleurs musculaires au niveau des cuisses et des masses lombaires.

— D'un léger subictère des conjonctives qui, aux dires du malade, existe à l'état habituel et semble devoir être imputé à une forte imprégnation alcoolique chronique.

L'examen révèle la présence d'une hépatomégalie importante et douloureuse.

Six jours après le début des accidents, les troubles fonctionnels s'amendent, la température retombe à la normale et un ictère franc généralisé s'installe.

Il n'existe cependant pas de trace d'albumine dans les urines. le sérodiagnostic au spirochète de Inada et Ido est négatif.

L'urée sanguine est à 0 gr. 32.

Au bout d'une huitaine de jours, une crise urinaire survient, prélude d'une guérison qui s'avère complète en un mois d'évolution.

Deux dosages ont été pratiqués :

Au deuxième jour de l'ictère :

— Bilirubine	0 gr. 25	pour 1000
— Sels biliaires	0 gr. 083	—
— Cholestérol	0 gr. 83	—

Au quinzième jour :

— Bilirubine	0 gr. 18	pour 1000
— Sels biliaires	0 gr. 060	—
— Cholestérol	1 gr. 50	—

OBS. 73. — Malade âgé de 19 ans, ouvrier métallurgiste, est hospitalisé pour un ictère franc généralisé.

Ce syndrome s'est installé au lendemain d'une longue période de troubles digestifs où il faut faire la part de l'intoxication éthy-

lique chronique dont le malade avoue ne faire, en effet, aucun effort pour s'y soustraire. Pendant trois ou quatre semaines, des troubles, habituellement discrets et intermittents, s'installent à demeure et prennent un caractère plus inquiétant : il s'agit d'une inappétence complète, de nausées et de vomissements quotidiens et d'une asthénie surtout chaque jour grandissante.

Dans les jours qui précèdent directement l'ictère, à ce syndrome digestif se superpose un élément infectieux avec courbatures, rachialgies et mouvement fébrile à 39°.

L'examen décèle l'existence d'une hypertrophie du foie, dont la consistance paraît notablement accrue et qui est quelque peu douloureux.

La rate n'est pas perceptible.

Le reste de l'examen ne donne aucun renseignement complémentaire : l'urée sanguine est à 0 gr. 30.

La réaction de Bordet-Wasserman dans le sang est négative.

L'épreuve de la galactosurie montre un trouble profond dans le métabolisme du galactose au 8^e jour de la jaunisse (32 gr. p. 1000 dans le premier échantillon d'urine).

Le dosage des éléments biliaires dans le sang donne les résultats suivants :

Le 7 juillet 1938, au quatrième jour de l'ictère :

— Bilirubine	0 gr. 25	pour 1.000
— Sels biliaires	0 gr. 096	—
— Cholestérol	1 gr. 15	—

Le 15 juillet 1938, alors que l'évolution se poursuit avec une bonne diurèse, et une température qui oscille le soir aux environs de 38° :

— Bilirubine	0 gr. 25	pour 1.000
— Sels biliaires	0 gr. 052	—
— Cholestérol	1 gr. 20	—

Le 1^{er} août 1938, alors que la jaunisse a franchement éclairci et que s'amorce, avec une défervescence fébrile, le début de la convalescence, nous avons :

— Bilirubine	0 gr. 18	pour 1.000
— Sels biliaires	0 gr. 040	—
— Cholestérol	1 gr. 36	—

Dans ces observations, qui ont trait aussi bien à l'ictère catarrhal commun apyrétique qu'à l'ictère infectieux fébrile, caractérisé par une courte phase prémonitoire de troubles de l'état général et par une évolution fébrile parfois prolongée,

nous sommes à même de faire des constatations identiques à celles intéressant les deux cas étudiés au début de ce chapitre.

La cholémie pigmentaire n'est jamais très élevée. Elle reste notoirement au-dessous de 1 gr. p. 1000. Elle est loin d'atteindre au chiffre des ictères par obstruction pancréatique.

La cholalémie, au contraire, semble relativement importante par rapport aux pigments.

Au début de l'ictère, la dissociation pigmento-cholalique dépasse rarement le rapport de 1 à 6 au profit des pigments. Plus tard, souvent dès la fin de la première semaine, nous voyons la marge s'accroître, non pas du fait de l'augmentation de la jaunisse, mais bien à cause de l'amorce précoce d'une baisse de la cholémie saline.

C'est ainsi que dans l'obs. 85, nous passons en quelques semaines d'un rapport sels-pigment de 1 à 2 à un rapport de 1 à 6. Le malade est-il plus jaune ? Nullement. Son chiffre de cholémie pigmentaire reste immuable à 0 gr. 20 p. 1000. Mais déjà, l'acide cholalique a baissé dans une proportion importante, passant de 0 gr. 096 à 0 gr. 032 p. 1000, soit exactement une diminution des deux tiers à l'heure où l'ictère se prolonge avec la même intensité.

Cette évolution est plus nette encore, si l'on envisage l'obs. 67, qui a trait à un ictère du type catarrhal apyrétique des mieux caractérisés. Au 4^e jour de la maladie, sels biliaires et pigments se trouvent dans une proportion de 1 à 3. La jaunisse a atteint alors son acmé clinique, et déjà sur le terrain biologique elle va commencer à décroître. Car la bilirubinémie, qui donne essentiellement le reflet de la rétention pigmentaire, passe de 0 gr. 38 à 0 gr. 28 p. 1000. L'écart qui sépare alors sels et pigments devrait normalement diminuer ; en fait, ce rapport augmente ; il passe de 1 à 3 à 1 à 7. C'est dans la courbe de la cholalémie qu'il faut chercher la raison de cette dissociation qui s'accroît au point de voir, au bout de deux mois à peine d'évolution, le sel biliaire ne plus exister qu'à l'état de traces à l'heure où la cholémie pigmentaire, avec son chiffre de 0 gr. 25 p. 1000, reste encore très au-

dessus de la limite à partir de laquelle se développe la coloration jaune des téguments et des muqueuses.

Il en va de même dans les autres observations où se confirme ce fait que, dans les ictères catarrhaux aussi bien que dans les ictères infectieux bénins, le sel biliaire poursuit une destinée bien différente de celle que nous avons entrevue dans les grands ictères cholostatiques.

Si la parenté chimique de deux corps devait leur assigner dans l'organisme un destin commun, il est certain que les fluctuations du sel biliaire devraient entraîner dans leur sillage le cholestérol sanguin et il nous serait donné de voir, alors, la cholestérinémie suivre une marche parallèle à celle de la cholangémie.

Il n'est que de regarder nos dosages pour se convaincre qu'il n'en est rien.

A l'heure où la bilirubinémie donne des chiffres en très minime décroissance et où la cholangémie est déjà engagée sur une pente beaucoup plus rapide, on voit au contraire le cholestérol sanguin amorcer une courbe légèrement ascendante.

Dans l'ictère infectieux spirochétosique (obs. 68), partie de 1 gr. 50 p. 1000, avec une cholémie pigmentaire à 0 gr. 85 p. 1000 et une cholangémie à 0 gr. 048 p. 1000, la cholestérinémie arrive, au moment de la guérison clinique, à un taux voisin de 2 gr. p. 1000, à une période où le malade a franchement déjàuni avec une bilirubine à 0 gr. 15 et des sels biliaires qui n'existent plus qu'à l'état de traces.

Il en va de même dans l'ictère catarrhal commun apyrétique et l'obs. 67 nous le démontre d'une façon péremptoire en nous donnant les chiffres suivants : au 4^e jour de la maladie, 1 gr. 66 p. 1000 de cholestérol avec une bilirubinémie à 0 gr. 33 p. 1000 et des sels biliaires au taux de 0 gr. 104 p. 1000 ; au moment où la diurèse augmente, annonçant une convalescence prématurée peut-être chez un malade encore jaune avec 0 gr. 25 p. 1000 de pigments, le cholestérol passe successivement à 2 gr. 10, puis à 2 gr. 14 p. 1000, alors que les sels biliaires n'existent plus déjà, là encore, qu'à l'état de traces.

Si nous examinons l'obs. 73, ictère infectieux bénin épidémique, les observations 91 et 100, ictère catarrhal commun apyrétique et l'obs. 101, ictère infectieux, nous aboutissons à des conclusions en tous points identiques.

Ces faits ne sont pas nouveaux ; ils avaient été stigmatisés dès 1937 par M. le Professeur agrégé E. CHABROL, lorsqu'il écrivait en collaboration avec Marcel Cachin les lignes suivantes : « L'hypercholestérolémie des ictériques n'est-elle pas dans une certaine mesure le reflet d'une réaction tissulaire de défense sous l'agression toxique des pigments et des sels biliaires ? On accorde volontiers un pouvoir anti-hémolytique au cholestérol ; on lui attribue une certaine importance dans le renforcement de la résistance des hématies, on sait que l'hypercholestérolémie a la valeur d'un test d'immunité dans la convalescence des maladies infectieuses. Tous ces motifs nous donnent à penser qu'en regard de la rétention banale, les réactions antitoxiques de défense interviennent dans la genèse de l'hypercholestérolémie des hépatiques... ».

Ces remarques s'appliquent admirablement aux malades atteints d'ictères infectieux ou d'ictère catarrhal commun apyrétique. D'ailleurs, dans bien des cas, l'ictère catarrhal lui-même ne reproduit-il pas, sur un mode mineur, sinon une maladie infectieuse, du moins une maladie générale à évolution cyclique qui prend fin au lendemain d'une crise urinaire souvent impressionnante ?

ICTERES AU COURS DES CIRRHOSSES

Nous envisageons, dans ce troisième chapitre, 43 cas d'ictères chez des malades dont le foie est atteint par un processus cirrhotique. Sur ces malades, 68 dosages ont été effectués suivant les mêmes méthodes pour étudier les fluctuations comparatives de la bilirubine, des sels biliaires et du cholestérol dans le sang.

Parmi ces cirrhotiques, il en est qui sont manifestement entachés d'éthylisme. Leur groupe constitue un terrain éminemment favorable au développement de toutes les modalités de la cirrhose, depuis le syndrome de Laënnec, cirrhose ascitique à petit foie et grosse rate, jusqu'à la forme commune hypertrophique anascitique, en passant par le syndrome de Hanot et Gilbert.

D'autres sont des syphilitiques. Ils en portent la marque clinique sous les traits d'une leucoplasie ou d'une aréflexie pupillaire, ils en possèdent aussi parfois les stigmates humoraux avec une réaction de Bordet-Wasserman nettement positive dans le sang.

D'autres, enfin, ne semblent affectés ni par les atteintes d'une intoxication chronique, ni par celles d'un processus infectieux spécifique. Ils n'en sont pas moins, les uns aussi bien que les autres, porteurs d'une cirrhose du foie.

De quelle manière, chez ces malades, l'ictère est-il intervenu ?

Tantôt, il suit une évolution parallèle à celle de la cirrhose. En même temps que la coloration jaune des téguments, on voit l'hépatomégalie changer de consistance, le ventre se ballonner et quelques œdèmes apparaître aux chevilles.

Tantôt, il est le premier en date : l'ictère précède la cirrhose.

Plus souvent peut-être il survient à l'heure où le syndrome cirrhotique est depuis longtemps constitué, simple épiphénomène qui ne semble pas en modifier le cours ou. au

TABLEAU III

DIAGNOSTIC	DATES	SELS BILIAIRES	BILIRUBINE	CHOLESTÉROL
<i>OBS. 29.</i> — Cirrhose hypertrophique.	2- 5-35	0 gr.	0 gr. 12	
<i>OBS. 30.</i> — Cirrhose atrophique.	5- 6-35	0 gr. 008	0 gr. 06	
<i>OBS. 31.</i> — Cirrhose hypertrophique chez une spécifique. Période agonique.	15- 6-35	0 gr. 016	0 gr. 06	1 gr. 40
	28- 9-35	0 gr.	0 gr. 09	0 gr. 60
<i>OBS. 32.</i> — Cirrhose hypertrophique.	9- 7-35	0 gr.	0 gr. 10	1 gr. 70
<i>OBS. 33.</i> — Cirrhose avec ascite.	9- 7-35	0 gr. 024	0 gr. 06	1 gr. 66
<i>OBS. 34.</i> — Cirrhose hypertrophique avec syndrome Korsakoff.	31- 7-35	0 gr. 28	0 gr. 09	
<i>OBS. 35.</i> — Cirrhose ascitique, bon état général.	3- 8-35	0 gr. 048	0 gr. 25	
<i>OBS. 36.</i> — Cirrhose avec bon état général.	3- 8-35	0 gr. 024	0 gr. 16	
<i>OBS. 37.</i> — Cirrhose préagonique.	10-10-35	0 gr.	0 gr. 07	1 gr.
<i>OBS. 38.</i> — Cirrhose atrophique.	7- 2-36	0 gr.	0 gr. 07	
<i>OBS. 39.</i> — Cirrhose hypertrophique. État pré-agonique.	15- 1-36	0 gr. 032	0 gr. 16	1 gr. 10
	20- 2-36	0 gr.	0 gr. 50	0 gr. 60
<i>OBS. 40.</i> — Cirrhose pigmentaire.	21- 3-36	0 gr.	0 gr. 07	2 gr. 30

DIAGNOSTIC	DATES	SELS BILIAIRES	BILIRUBINE	CHOLESTÉROL
<i>OBS. 41.</i> — Cirrhose hypertrophique.	18- 4-36	0 gr. 044	0 gr. 16	3 gr.
<i>OBS. 42.</i> — Cirrhose atrophique.	25- 4-36	0 gr.	0 gr. 12	2 gr.
<i>OBS. 43.</i> — Cirrhose hypertrophique.	9- 5-36	0 gr. 088	0 gr. 16	3 gr. 75
<i>OBS. 44.</i> — Cirrhose atrophique, très mauvais état général.	28- 5-36 6- 6-36 15- 6-36	0 gr. 056 0 gr. 0 gr.	0 gr. 57 1 gr. 33 0 gr. 20	1 gr. 15 1 gr. 0 gr. 80
<i>OBS. 45.</i> — Cirrhose atrophique, mauvais état général.	21- 6-36	0 gr.	0 gr. 10	1 gr.
<i>OBS. 46.</i> — Cirrhose hypertrophique chez un syphilitique.	21- 6-36	traces	0 gr. 07	2 gr. 17
<i>OBS. 46 bis.</i> — Cirrhose atrophique, état pré-comateux.	22- 4-37	0 gr.	0 gr. 16	1 gr. 25
<i>OBS. 47.</i> — Cirrhose à la phase de coma.	23- 4-37		0 gr. 28	1 gr. 40
<i>OBS. 48.</i> — Cirrhose dans le coma.	1- 5-37	0 gr. 016	0 gr. 10	1 gr. 06
<i>OBS. 49.</i> — Cirrhose biliaire.	20- 5-37 26- 5-37 7- 6-37	0 gr. 071 0 gr. 056 0 gr. 056	0 gr. 08 0 gr. 10 0 gr. 07	5 gr. 5 gr. 5 gr.
<i>OBS. 50.</i> — Cirrhose atrophique.	4- 6-37	0 gr. 020	0 gr. 16	1 gr.
<i>OBS. 51.</i> — Cirrhose avec ascite abondante.	16- 6-37	0 gr. 032	0 gr. 08	1 gr.
<i>OBS. 52.</i> — Cirrhose hypertrophique ayant évolué vers l'atrophie.	13- 7-37 19- 8-37 4-10-37	0 gr. 032 0 gr. 0 gr.	0 gr. 33 0 gr. 06 0 gr. 07	0 gr. 75 0 gr. 60 0 gr. 75
<i>OBS. 53.</i> — Cirrhose hypertrophique.	5-10-37 28-10-37	0 gr. 024 0 gr. 008	0 gr. 06 0 gr. 08	1 gr. 24 1 gr. 07
<i>OBS. 54.</i> — Cirrhose atrophique.	9-10-37 25- 2-38	0 gr. 032 0 gr. 020	0 gr. 06	0 gr. 75

DIAGNOSTIC	DATES	SELS BILIAIRES	BILIRUBINE	CHOLESTÉROL
<i>OBS. 55.</i> — Cirrhose.	25-10-37	0 gr. 025	0 gr. 22	1 gr. 36
<i>OBS. 56.</i> — Cirrhose ascite.	6-11-37	traces	0 gr. 20	1 gr. 15
<i>OBS. 57.</i> — Cirrhose atrophique avec oligurie évoluant vers coma.	9-11-37	0 gr. 048	0 gr. 16	1 gr. 66
	23-11-37	0 gr. 016	0 gr. 07	2 gr.
	13-12-37	0 gr.	0 gr. 12	0 gr. 88
	19-12-37	0 gr.	0 gr. 12	0 gr. 80
<i>OBS. 58.</i> — Cirrhose avec somnolence-coma.	22-11-37	0 gr. 032	0 gr. 05	1 gr. 20
	27-11-37	0 gr.	0 gr. 12	1 gr. 10
<i>OBS. 59.</i> — Cirrhose hypertrophique.	7-12-37	0 gr. 056	0 gr. 66	2 gr. 50
<i>OBS. 60.</i> — Cirrhose pigmentaire.	7-12-37	0 gr. 048	0 gr. 12	2 gr. 50
	29-12-37	0 gr. 016	0 gr. 08	2 gr. 14
<i>OBS. 60 bis.</i> — Cirrhose dans le coma.	20-12-37	0 gr.	0 gr. 12	1 gr.
<i>OBS. 61.</i> — Cirrhose avec hémorragies.	17-12-38	0 gr. 020	0 gr. 11	0 gr. 40
	28- 1-38	0 gr. 020	0 gr. 08	0 gr. 62
<i>OBS. 62.</i> — Cirrhose avec ascite, débute par ictère, gros foie, puis atrophie, coma.	5- 3-38	0 gr. 048	0 gr. 14	0 gr. 75
	14- 3-38	0 gr. 032	0 gr. 66	0 gr. 50
	26- 3-38	0 gr.	0 gr. 85	0 gr. 49
<i>OBS. 63.</i> — Cirrhose avec hépatomégalie.	4- 3-38	0 gr. 104	0 gr. 40	1 gr. 87
	12- 3-38	0 gr. 064	0 gr. 20	1 gr. 66
	26- 3-38	0 gr. 032	0 gr. 07	1 gr. 66
<i>OBS. 64.</i> — Cirrhose avec délire aigu, amélioration.	11- 3-38	0 gr. 032	0 gr. 11	0 gr. 75
	22- 3-38	0 gr. 024	0 gr. 05	1 gr. 30
<i>OBS. 65.</i> — Cirrhose biliaire.	28- 3-38	0 gr. 088	0 gr. 10	0 gr. 95
	14- 4-38	0 gr. 056	0 gr. 10	1 gr. 80
<i>OBS. 66.</i> — Cirrhose atrophique, coma.	5- 4-38	0 gr. 040		2 gr. 50
	12- 4-38	0 gr. 020	0 gr. 25	2 gr. 10
	25- 4-38		0 gr. 22	1 gr.
<i>OBS. 69.</i> — Cirrhose avec ascite, mauvais état général.	17-10-38	0 gr. 008	0 gr. 08	1 gr. 15
<i>OBS. 72.</i> — Cirrhose avec gros foie, bon état général.	21- 7-38	0 gr. 036	0 gr. 71	0 gr. 88
	8- 8-38	0 gr. 032	0 gr. 68	1 gr. 20
<i>OBS. 75.</i> — Cirrhose avec gros foie, œdèmes, mauvais état général.	15- 5-38	0 gr. 040	0 gr. 07	1 gr. 87
	24- 5-38	0 gr. 064	0 gr. 24	0 gr. 75
	2- 6-38	0 gr. 056	0 gr. 25	0 gr. 60

contraire, et plus souvent peut-être, circonstance aggravante qui se charge de marquer le terme d'une évolution qui traîne.

Ictère et cirrhose, cirrhose ictérigène, nous ne voulons ici préjuger ni d'aucune préséance, ni d'aucune pathogénie, et nous nous contenterons de voir dans quelle mesure nous avons été servis sur le plan clinique par les dosages que nous avons pratiqués.

Procédant suivant la méthode que nous avons adoptée, nous allons tout d'abord considérer séparément les chiffres de chaque élément biliaire dans leur valeur absolue.

Bilirubinémie :

- Une seule fois, un chiffre au-dessus de 0 gr. 80 p. 1000.
- 5 fois, son taux est supérieur à 0 gr. 50 p. 1000.
- 4 fois, il est compris entre 0 gr. 30 et 0 gr. 50 p. 1000.
- 11 fois, il oscille entre 0 gr. 20 et 0 gr. 30 p. 1000.
- 23 fois, il se situe entre 0 gr. 10 et 0 gr. 20 p. 1000.
- 24 fois, il reste au-dessous de 0 gr. 10 p. 1000.

Cholalémie :

- Une fois seulement, elle dépasse 0 gr. 100 p. 1000.
- 11 fois, on la découvre entre 0 gr. 050 et 0 gr. 100 p. 1000.
- 28 fois, elle est comprise entre 0 gr. 020 et 0 gr. 050 p. 1000.
- 5 fois, elle se situe entre 0 gr. 010 et 0 gr. 020 p. 1000.
- 23 fois, enfin, elle fait complètement défaut ou ne peut être décelée qu'à l'état de traces.

Cholestérolémie :

Ces chiffres ne portent que sur 62 dosages au lieu de 68. Voici quelles en sont les valeurs :

- 15 fois, la cholestérolémie s'élève au-dessus de 2 gr. p. 1000.
- 8 fois, ses chiffres oscillent entre 1 gr. 50 et 2 gr. p. 1000.
- 23 fois, elle est comprise entre 1 gr. et 1 gr. 50 p. 1000.
- 17 fois, elle n'atteint pas 1 gr. p. 1000.

Trois faits principaux semblent ressortir de l'examen de cette statistique : c'est au cours des ictères cirrhotiques que

l'on rencontre :

- 1° Les plus faibles cholémies pigmentaires ;
- 2° Les plus faibles cholalémies ;
- 3° Les taux les plus bas du cholestérol sanguin.

A) Les plus faibles cholémies pigmentaires : cette notion prend corps à la lumière des données comparatives empruntées aux dosages de bilirubine dont les obstructions mécaniques du cholédoque d'une part et dans les ictères catarrhaux ou infectieux bénins d'autre part.

Six fois seulement, sur 58 cas, c'est-à-dire dans moins d'un cas sur 10, le taux de la bilirubinémie est supérieur à 0 gr. 50 p. 1000 ; alors que dans les obstructions mécaniques des voies biliaires, c'est 27 fois sur 41, soit donc plus de 60 % des cas que nous trouvons un taux de bilirubine supérieur à 0 gr. 50 p. 1000.

Dans les ictères du type catarrhal ou infectieux, sur 64 dosages, 15 fois se rencontre une valeur semblable de la cholémie pigmentaire, soit dans à peu près 25 % des cas.

B) Nous trouvons aussi, et c'est peut-être ici un fait encore plus saillant, des cholalémies basses dans une proportion jusque-là inusitée : 23 fois, en regard de cholémies pigmentaires relativement appréciables, les sels biliaires font complètement défaut ou n'existent qu'à l'état de traces. Alors qu'au cours des obstructions mécaniques des voies biliaires, il nous avait été donné d'observer une seule fois sur 41 cas une cholalémie appréciable seulement à l'état de traces. Deux fois seulement, dans les ictères catarrhaux et infectieux bénins, le chiffre du sel biliaire était inférieur à 0 gr. 020 p. 1000 et une fois n'existait également que sous forme de traces.

C) Quand nous abordons les taux du cholestérol, nous trouvons, là encore, une gamme de chiffres anormalement bas, puisque 17 fois sur 68 cas, c'est-à-dire dans 25 % des dosages, la cholestérinémie n'atteint pas 1 gr. p. 1000.

Si nous nous reportons, par contre, aux précédents chapitres, nous ne trouvons pas dans les obstructions mécaniques des voies biliaires de chiffres inférieurs à 1 gr. 30 p. 1000, et dans les ictères du type catarrhal ou infectieux à évolution favorable, 8 fois seulement sur 64 dosages, c'est-à-dire dans 12 1/2 % des cas, nous trouvons le cholestérol sanguin au-dessous de 1 gr. 20.

Si nous voulons, maintenant, faire un essai d'interprétation de ces différentes valeurs de la cholémie pigmentaire, de la cholestémie et du cholestérol sanguin chez les cirrhotiques atteints d'ictère, il nous faut, à la lumière de quelques observations plus détaillées, envisager, d'une part les rapports qu'affectent entre elles ces valeurs respectives et observer d'autre part leurs fluctuations, comparativement à la marche des signes cliniques.

OBS. 31. — Femme âgée de 33 ans, est hospitalisée dans un service de chirurgie au lendemain d'une crise douloureuse de l'hypocondre droit. La douleur est haut située, presque sous le rebord costal, elle évolue par paroxysmes, s'accompagne d'une légère défense abdominale, de vomissements alimentaires et bilieux répétés et, enfin, d'une ascension thermique à 38°5. On pense, à un moment, à une appendicite aiguë. Toutefois, devant le teint quelque peu subictérique de la malade et l'allure bâtarde des signes cliniques, on diffère momentanément l'intervention.

Dès le lendemain, d'ailleurs, douleurs, défense de la paroi, vomissements ont disparu.

Par contre, un subictère généralisé s'est développé et l'examen de la malade révèle alors la co-existence de deux syndromes : un syndrome pulmonaire ancien, un syndrome hépato-péritonéal de développement récent.

Depuis des années, la malade tousse chaque hiver avec une expectoration abondante où jamais il n'a été décelé de bacilles de Koch. Il semble qu'on soit actuellement en présence d'une poussée broncho-pulmonaire avec participation pleurale droite. Le liquide prélevé par ponction montre une très forte prédominance de polynucléaires altérés et l'examen bactériologique s'avère négatif.

Parallèlement se développe une histoire dyspeptique dont le début, récent, remonte à quelques mois à peine. Cette histoire

est faite de nausées, de pituites matinales quoditiennes ; de subictère conjonctival qui, à l'heure actuelle, se précise sur le tégument ; d'une augmentation de volume de l'abdomen où, sous une mince lame d'ascite, on palpe un foie hypertrophié et quelque peu accru de consistance.

Tous ces éléments évoluent sur un double fond d'imprégnation éthylique chronique et aussi d'imprégnation spécifique, que la rigidité pupillaire, l'aréflexie tendineuse et la réaction de Bordet-Wasserman fortement positive dans le sang confirment largement.

Un premier dosage est pratiqué sur cette malade le 5 mai 1936. Les résultats en sont les suivants :

— Bilirubine	0 gr. 066	pour 1.000
— Sels biliaires	0 gr. 016	—
— Cholestérol	1 gr. 40	—

Au moment où est effectuée cette première recherche, l'état général est franchement mauvais. Un second dosage est fait quelques mois plus tard, à une époque où le tableau clinique s'est sensiblement modifié en s'aggravant encore. Entre temps, en effet, le subictère léger du début est devenu un ictère franc généralisé. La température oscille le soir autour de 39°. L'asthénie devient de la torpeur, la diurèse est franchement mauvaise et c'est quelques jours seulement avant le décès qu'est effectué le deuxième prélèvement de sang :

— Bilirubine	0 gr. 90	pour 1.000
— Sels biliaires	traces.	
— Cholestérol	0 gr. 60	pour 1.000

OBS. 52. — B..., âgé de 40 ans. Depuis un an ce malade conserve en permanence un teint subictérique. Le point de départ en a été un ictère franc survenu au lendemain d'une période de trois semaines marquée par le développement d'un état grippal avec céphalées courbatures, frissons, température à 40°. En quelques semaines, cet ictère a cédé, mais d'une façon incomplète puisque non seulement les conjonctives, mais encore tout le tégument gardent depuis cette époque une imprégnation ictérique atténuée. Au moment où il est hospitalisé, le malade se présente avec un subictère généralisé s'accompagnant d'une façon passagère de décoloration des selles et d'urines très foncées ; une température à 39°, un foie gros et douloureux et toute une série de troubles fonctionnels, pituites matinales en particulier, qui semblent liés à l'usage quotidien de quantités importantes de boissons alcoolisées.

Depuis longtemps, le malade est en proie à des poussées passagères où se répètent frissons et poussées thermiques et au len-

demain desquelles se précisent les signes de rétention biliaire : accentuation momentanée de la jaunisse, selles blanches et urines acajou.

Bientôt c'est l'évolution d'une cirrhose qui se précise sous nos yeux, avec une augmentation rapide du volume de l'abdomen, qui masque la palpation du foie, l'apparition d'œdèmes des membres inférieurs, et enfin le développement d'une série de symptômes qui aboutissent en quelques semaines à la mort. En effet, on voit s'associer à l'amaigrissement rapide et à la température oscillante l'oligurie, des hémorragies profuses, hémartémèses, épitaxis, gingivorragies, poussée de purpura aux membres inférieurs. L'apparition de la somnolence annonce la fin que précipite un coma terminal.

Il s'agit, certes, là d'une cirrhose d'un type un peu spécial. Elle est particulière à son début, qui s'annonce par l'ictère, pendant son évolution, qui se fait à la manière des obstructions biliaires de la voie principale, par son étiologie enfin, où à côté du rôle toxique incontestable se place celui, non moins certain, d'un virus ictérigène et cirrhogène que les hémocultures en série n'ont pas réussi à individualiser.

Un premier dosage est effectué le 13 juillet 1937 :

— Bilirubine	0 gr. 33	pour 1.000
— Sels biliaires	0 gr. 032	—
— Cholestérol	0 gr. 75	—

Le malade est, à cette période, franchement ictérique et porteur d'une hépatomégalie modérée.

Le 18 août 1937, deuxième examen :

— Bilirubine	0 gr. 06	pour 1.000
— Sels biliaires	traces	
— Cholestérol	0 gr. 60	pour 1.000

L'abdomen est devenu volumineux, le foie paraît revenir sur lui-même, l'état général est franchement mauvais, et le teint sub-ictérique.

Le dernier dosage a été fait quelques jours avant le décès, quand le malade se trouvait dans un sub-coma :

— Bilirubine	0 gr. 07	pour 1.000
— Sels biliaires	néant	
— Cholestérol	0 gr. 60	pour 1.000

OBS. 75. — L..., âgé de 69 ans, tonnelier ; est hospitalisé pour le développement progressif et simultané de troubles digestifs : nausées, vomissements, pituites matinales, alternatives de diarrhées et de constipation ; d'une augmentation de volume de l'abdomen et d'un ictère.

L'examen montre que l'état général est, dès l'inspection, très déficient : le faciès est émacié, parsemé de varicosités, le thorax amaigri, les membres inférieurs décharnés, contrastant avec un abdomen quelque peu distendu et où s'étend une abondante circulation collatérale sous et sus-ombilicale. On arrive à percevoir un foie augmenté de volume, très dur, régulier, et peu sensible. Les réflexes tendineux sont fortement émoussés.

L'urée sanguine est à 0 gr. 18.

La réaction de Bordet-Wasserman est négative dans le sang.

Ce qui domine, dans l'ensemble, c'est une mauvaise impression générale, étayée encore par une diurèse très diminuée (moins de 500 cm³ par 24 heures), et par un mouvement fébrile continu à 38° le soir.

Un premier dosage est fait, au moment où le malade n'est que subictérique.

— Bilirubine	0 gr. 071	pour 1.000
— Sels biliaires	0 gr. 040	—
— Cholestérol	1 gr. 87	—

Quelques jours plus tard, un ictère franc généralisé s'est développé.

— Bilirubine	0 gr. 24	pour 1.000
— Sels biliaires	0 gr. 064	—
— Cholestérol	0 gr. 75	—

Enfin, un dernier dosage est effectué à la période où s'est installé un état de torpeur prélude du coma :

— Bilirubine	0 gr. 25	pour 1.000
— Sels biliaires	0 gr. 056	—
— Cholestérol	0 gr. 60	—

OBS. 57. — Malade âgé de 38 ans, chez qui se sont constitués, et suivant une évolution parallèle une cirrhose et un ictère.

L'ictère est généralisé, pas très intense.

La cirrhose réalise le syndrome de Laennec, avec une ascite peu abondante, qui permet de sentir le foie, petit, dur, réfracté et qui donne le phénomène du glaçon.

La diurèse est fortement diminuée, stabilisée entre 300 et 500 cm³ par 24 heures. La température est à 38° le soir ; l'état général est très médiocre dans l'ensemble, d'autant qu'il s'agit d'un terrain depuis fort longtemps largement imprégné d'éthyle.

L'urée sanguine est à 0 gr. 30.

La réaction de Bordet-Wasserman est négative dans le sang.

Quatre dosages successifs sont pratiqués :

Au début, le 9 novembre 1937 :

— Bilirubine	0 gr. 16	pour 1.000
— Sels biliaires	0 gr. 048	—
— Cholestérol	1 gr. 66	—
Le 23 novembre 1937 :		
— Bilirubine	0 gr. 07	pour 1.000
— Sels biliaires	0 gr. 016	—
— Cholestérol	2 gr.	—
Le 13 décembre 1937, une aggravation notoire se produit :		
— Bilirubine	0 gr. 12	pour 1.000
— Sels biliaires	néant	
— Cholestérol	0 gr. 88	pour 1.000
Le 19 décembre 1937, le malade est dans le coma :		
— Bilirubine	0 gr. 12	pour 1.000
— Sels biliaires	néant	
— Cholestérol	0 gr. 80	—

OBS. 59. — R..., âgé de 48 ans.

Il s'agit d'une cirrhose ascitique qui s'est constituée très rapidement. Le volume de l'abdomen a pris, très vite, une importance considérable ; il est distendu, luisant, parsemé d'une abondante circulation collatérale.

Dans ce tableau banal en apparence, un certain nombre d'éléments doivent être mis en lumière, qui font ressortir le caractère sévère de l'affection. C'est tout d'abord l'ictère, qui n'est certes pas très accentué, mais qui n'en est pas moins généralisé à tout le tégument. C'est ensuite l'amaigrissement considérable qui frappe, en contrastant avec l'énorme masse abdominale distendue par l'ascite. C'est aussi l'état sub-fébrile continu. C'est enfin la diurèse qui reste stationnaire aux environs de 500 cm³ et qui ne semble nullement influencée par les diurétiques mercuriels administrés à doses réfractées.

Un premier dosage est pratiqué le 22 novembre 1937 :

— Bilirubine	0 gr. 05	pour 1.000
— Sels biliaires	0 gr. 032	—
— Cholestérol	1 gr. 20	—

Quelques jours plus tard, la torpeur envahit le malade, prélude au coma terminal. Le 27 novembre 1937 :

— Bilirubine	0 gr. 12	pour 1.000
— Sels biliaires	néant	
— Cholestérol	1 gr. 10	—

OBS. 66. — M... Au lendemain d'une crise douloureuse de l'hypocondre droit, à irradiation ascendante, avec vomissements et élévation thermique à 39°, voit se développer un ictère. Le diag-

nostic de calcul du cholédoque est envisagé, et l'intervention décidée. Au cours de l'exploration chirurgicale, on ne trouve aucune trace de lithiasé biliaire et on tombe, par contre, sur un foie cirrhotique, dont le bord inférieur est dur et tranchant.

Après une évolution de quelques semaines, les éléments cliniques d'une cirrhose se précisent : le ventre augmente de volume, un lame d'ascite apparaît, des œdèmes se développent aux chevilles. Le foie, d'abord accessible à la palpation, devient très rapidement moins perceptible, bien que l'ascite n'en gêne pas l'exploration. Une tendance hémorragipare se manifeste sous l'aspect d'épistaxis répétées, de gingivorragies et de purpura des membres.

La réaction de Bordet-Wasserman dans le sang est négative.

L'urée sanguine est à 0 gr. 30.

Une épreuve de galactosurie fractionnée se montre paradoxalement normale.

Un premier dosage des éléments du sang est fait le 5 avril 1938 :

— Bilirubine	0 gr. 28	pour 1.000
— Sels biliaires	0 gr. 040	—
— Cholestérol	2 gr. 50	—

Une semaine plus tard, un deuxième dosage :

— Bilirubine	0 gr. 25	pour 1.000
— Sels biliaires	0 gr. 020	—
— Cholestérol	2 gr. 10	—

Enfin, le 25 avril 1938, à la période précomateuse :

— Bilirubine	0 gr. 22	pour 1.000
— Sels biliaires	néant	
— Cholestérol	1 gr.	—

OBS. 62. — M..., âgé de 77 ans. Cette observation, particulièrement instructive, mérite de retenir l'attention.

C'est un vieillard quelque peu amaigri, qui est hospitalisé le 5 mars 1938, pour l'installation lente et progressive d'un ictère. La jaunisse constitue réellement à elle seule toute la maladie. Pas de période prodromique où l'on retrouve la notion d'une infection quelconque ou la trace de quelque trouble digestif. Pas de douleurs, pas d'amaigrissement rapide et important.

L'examen montre l'existence d'une hépatomégalie certaine. Le foie déborde d'un bon travers de main le rebord costal et paraît surtout accessible dans la région médiane épigastrique. Il est quelque peu dur et son bord est tranchant. On ne perçoit pas de vésicule distendue.

En raison même de l'âge du malade, en raison de l'évolution des accidents, on hésite entre deux diagnostics : ictère catarrhal ou cancer du pancréas. C'est d'ailleurs à cette dernière hypothèse qu'on se rallie en toute probabilité.

Un premier dosage des éléments biliaires pratiqué dès le lendemain de l'arrivée du malade apporte un premier démenti. Les résultats sont, en effet, les suivants :

— Bilirubine	0 gr. 14	pour 1.000
— Sels biliaires	0 gr. 048	—
— Cholestérol	0 gr. 75	—

Certes, cholémie et cholalémie se trouvent dans un rapport qu'il est habituel d'observer dans les rétentions mécaniques, bien qu'ici, toutefois, la dissociation pigmento-cholalique ne soit que très relative (1 à 3,5). Mais c'est le cholestérol qui rompt délibérément avec la tradition des ictères cholostatiques, et son taux anormalement bas nous fait rejeter systématiquement le diagnostic de néo-formation pancréatique.

Quelque dix jours plus tard, un deuxième examen précise cette importante divergence :

— Bilirubine	0 gr. 66	pour 1.000
— Sels biliaires	0 gr. 032	—
— Cholestérol	0 gr. 49	—

Et cependant, la jaunisse s'est accentuée. La cholémie pigmentaire en fait foi en passant de 0 gr. 14 à 0 gr. 66 pour 1.000. Par contre, les sels biliaires ont baissé de 0 gr. 048 à 0 gr. 032 pour 1000. Serait-ce un ictère catarrhal ? Sûrement pas, puisque le cholestérol continue, lui aussi, à descendre d'une manière fort inquiétante, puisqu'il passe en ces quelques jours de 0 gr. 75 à 0 gr. 49 pour 1.000.

D'ailleurs, le tableau clinique ne va pas tarder à nous éclairer et à nous montrer toute la valeur significative de ces divergences biologiques. Des signes nouveaux apparaissent. Le ventre se ballonne. Un peu d'ascite a pris naissance dans les flancs. Le foie, devenu très dur, ne se perçoit plus qu'avec peine ; il a diminué de volume. Les oedèmes apparaissent aux chevilles. Au total, c'est un tableau de cirrhose que nous voyons en quelques jours se développer sous nos yeux et que nous avaient laissé pressentir les dosages sanguins.

L'évolution devait se précipiter rapidement, pour aboutir en quelque temps au coma mortel. Un dernier examen, pratiqué à la phase pré-agonique, a donné :

— Bilirubine	0 gr. 85	pour 1.000
— Sels biliaires	néant	
— Cholestérol	0 gr. 50	—

Ainsi, à l'heure où la jaunisse se marquait par un degré de cholémie pigmentaire de près de 1 gr., on ne trouvait plus de sels biliaires dans le sang et le cholestérol était tombé à 0 gr. 50.

Examen anatomique : Ascite libre de moyenne abondance séro-fibrineuse, foie petit clouté, grosse rate.

Toutes ces observations où, à l'aide de dosages en série, on a pu suivre au jour le jour et prévoir l'évolution du processus cirrhotique, ont trait à des malades décédés dans des délais variant entre deux et six semaines. Nous pouvons y rattacher une série d'autres malades atteints de cirrhose avec ictère grave et qui, en raison de la rapidité d'évolution, n'ont pu avoir qu'un seul dosage.

OBS. 32. — P..., cirrhose hypertrophique, ascitique dans le coma :

— Bilirubine	0 gr. 100	pour 1.000
— Sels biliaires	néant	
— Cholestérol	1 gr. 70	—

OBS. 37. — G..., cirrhose atrophique à la phase pré-agonique :

— Bilirubine	0 gr. 071	pour 1.000
— Sels biliaires	néant	
— Cholestérol	1 gr.	—

OBS. 38. — Fl..., cirrhose atrophique dans le coma :

— Bilirubine	0 gr. 071	pour 1.000
— Sels biliaires	néant	
— Cholestérol	1 gr. 10	—

OBS. 45. — L..., cirrhose hypertrophique ascitique avec très mauvais état général :

— Bilirubine	0 gr. 10	pour 1.000
— Sels biliaires	néant	
— Cholestérol	1 gr.	—

OBS. 46 *bis*. — M..., cirrhose atrophique à la phase pré-agonique :

— Bilirubine	0 gr. 16	pour 1.000
— Sels biliaires	néant	
— Cholestérol	1 gr. 25	—

OBS. 47. — Fr..., cirrhose atrophique avant le coma :

— Bilirubine	0 gr. 28	pour 1.000
— Sels biliaires	néant.	
— Cholestérol	1 gr. 40	—

OBS. 67. — M..., cirrhose dans le coma :

— Bilirubine	0 gr. 12	pour 1.000
— Sels biliaires	néant.	
— Cholestérol	1 gr.	—

A ces nombreux types d'ictères chez des cirrhotiques qui, tous, ont abouti rapidement à la mort, nous voulons opposer deux observations quelque peu différentes où l'évolution s'est, au contraire, prolongée d'une façon favorable, tout au moins tant qu'il nous a été possible de les observer.

OBS. 64. — P..., âgé de 30 ans, est hospitalisé le 4 mars 1938 pour un état infectieux aigu caractérisé par :

— température à 39° ;
— des signes pulmonaires : toux, dyspnée, expectoration sanglantes et visqueuse, et un foyer de râles crépitants à la base droite ;

— des signes nerveux qui ne tardent pas à dominer le tableau clinique : trémulation généralisée, agitation extrême, regard brillant, faciès inquiet, auxquels viennent s'ajouter des troubles psychiques importants : gesticulations, menaces, idées délirantes, hallucinations visuelles et auditives, tentatives de fugue, qui obligent à transférer le malade dans un service d'isolement. Il s'agit, à n'en pas douter, d'un délire aigu alcoolique extériorisé à l'occasion d'un épisode infectieux pulmonaire.

D'ailleurs, au bout de dix jours, le malade a recouvré son calme et un ictère franc généralisé s'est développé.

L'examen montre que l'on est en présence d'un individu notablement entaché d'éthyle et porteur d'une cirrhose hypertrophique anascitique. On accroche, en effet, très facilement, le bord inférieur du foie, qui déborde d'un travers de main et qui paraît quelque peu accru de consistance. Depuis longtemps, des troubles digestifs se sont développés : anorexie, pituites matinales, et l'état général semble assez sévèrement atteint. En quelques jours, le malade a maigri de 4 kgs, la diurèse atteint à peine 1 litre par 24 heures.

Les réflexes tendineux et pupillaires paraissent émoussés. Il existe une plaque de leucoplasie commissurale gauche,

La réaction de Bordet-Wasserman est partiellement positive dans le sang.

L'urée sanguine est à 0 gr. 25.

Un dosage des éléments biliaries est pratiqué le 10 mars 1938 :

— Bilirubine	0 gr. 11	pour 1.000
— Sels biliaries	0 gr. 032	—
— Cholestérol	0 gr. 60	—

Puis, les phénomènes cliniques semblent progressivement s'amender. Les troubles nerveux s'estompent, le foyer pulmonaire de la base droite se nettoie et l'ictère semble lui-même décroître. Parallèlement, la température est devenue normale, le poids augmente insensiblement, et sous l'influence d'un traitement intensif par l'opothérapie hépatique, la diurèse, à partir du 2 avril 1938, se maintient à 2 litres et plus par 24 heures. En somme, l'amélioration clinique est globale, l'examen biologique la confirme :

Le 24 avril 1938 :

— Bilirubine	0 gr. 05	pour 1.000
— Sels biliaries	0 gr. 025	—
— Cholestérol	1 gr. 50	—

OBS. 72. — R... Il s'agit d'une cirrhose hypertrophique avec un faible épanchement péritonéal et de légers œdèmes des membres inférieurs. Le foie déborde d'un travers de main les fausses côtes, il est dur, irrégulier, donnant l'aspect d'un foie scléreux, ficelé, son bord inférieur est tranchant, il n'est absolument pas douloureux.

L'étude des réflexes et des pupilles s'avère négative.

L'état général n'est pas extrêmement brillant, puisque la diurèse n'arrive pas à atteindre 1 litre par 24 heures et que la température oscille chaque soir autour de 38°.

L'urée sanguine est à 0 gr. 45.

La réaction de Bordet-Wasserman est négative dans le sang.

Un premier dosage est effectué le 21 juillet 1938 :

— Bilirubine	0 gr. 71	pour 1.000
— Sels biliaries	0 gr. 036	—
— Cholestérol	0 gr. 88	—

Cependant, là encore, au bout de quelques semaines, les signes cliniques s'amendent, l'ictère décroît, l'ascite est stabilisée, les œdèmes fondent en même temps que la diurèse se maintient autour de 1.500 cm³ par 24 heures.

Un deuxième dosage, pratiqué le 28 août 1938, donne :

— Bilirubine	0 gr. 08	pour 1.000
— Sels biliaries	0 gr. 032	—
— Cholestérol	1 gr. 20	—

Ces deux groupes d'observations, dont la proportion est malheureusement inégale, montrent certes que, dans la plupart des cas, la coexistence d'un ictère et d'une cirrhose doit être considérée comme une coïncidence fâcheuse.

Cependant, il ne nous appartient pas de condamner systématiquement tout malade chez qui on voit évoluer simultanément ces deux processus. Nos deux derniers exemples sont bien là pour en donner une preuve suffisamment nette.

Si nous considérons notre premier malade, obs. 64, nous ne manquons pas de constater qu'au début, son état s'avère très sérieux. Il est atteint d'une affection pulmonaire aiguë dont l'évolution sur ce terrain alcoolique, qui s'extériorise bruyamment par un délire et, plus discrètement, par une cirrhose ictérogène, ne manque pas que d'être inquiétante. Toutefois, il nous plaît de remarquer que si son cholestérol sanguin est au-dessus de 1 gr., ses sels biliaires, par contre, ne sont pas tellement bas : 0 gr. 032 pour une cholémie pigmentaire de 0 gr. 11, c'est-à-dire rapport sels-pigments de 1 à 3.

Que se passe-t-il lorsque l'état général s'améliore ?

Le cholestérol fait plus que doubler de valeur ; il passe de 0 gr. 60 à 1 gr. 50 p. 1000. Et quand l'ictère est à la limite de l'appréciation clinique, c'est-à-dire 0 gr. 008 p. 1000 de cholémie, les sels biliaires sont encore à 0 gr. 025 p. 1000.

Et nous ne pouvons pas nous empêcher de faire le rapprochement entre l'amélioration clinique importante et le comportement respectif des divers éléments biliaires. Le pigment est peu intéressant, en vérité ; on aurait pu prévoir facilement qu'il diminuerait au moment où la jaunisse s'éclaircit. Fort intéressants, par contre, sont les chiffres du sel biliaire et du cholestérol. Ce qui domine, quand on observe la courbe de la cholalémie, c'est la « tenue » du sel biliaire. Alors même que l'ictère a diminué notablement et que la cholémie pigmentaire est aux confins de l'extériorisation objective, la cholalémie ne varie que de quelques milligrammes seulement. Il semble que lorsque le malade va bien, le sel biliaire s'attarde dans l'organisme ou tout au moins dans le milieu sanguin.

Quant au cholestérol, ses variations sont en tous points superposables à celles que nous avons observées dans les ictères du type catarrhal ou infectieux en voie de guérison. La cholestérolémie poursuit, en effet, une courbe dont la montée s'amorce le plus souvent parallèlement à l'amélioration de l'état général.

Il en est de même dans l'obs. 72, où, à l'acmé de la maladie, on observe une hypocholestérolémie notable de 0 gr. 88 p. 1000 et une dissociation pigmento-cholalique importante. Mais à l'heure où l'ictère a éclairci d'une façon notable, avec une cholémie pigmentaire presque 10 fois inférieure à celle du début, alors que le cholestérol a atteint 1 gr. 20, les sels biliaires n'ont pratiquement pas varié, passant du chiffre de 0 gr. 036 p. 1000 à 0 gr. 032, au moment précis où l'amélioration clinique se précise d'une façon générale.

Et si nous revenons, maintenant, à nos cirrhoses ictériques, malheureusement beaucoup plus nombreuses, dont l'évolution s'est terminée à plus ou moins bref délai d'une manière très fâcheuse, nous constatons que sels biliaires et cholestérol se comportent d'une façon toute différente.

Examinons tout d'abord les malades qui, en raison de la rapidité de l'évolution, n'ont eu qu'un seul dosage. Nous constatons que pour 7 cas ayant abouti à la mort dans un délai très court, les sels biliaires font complètement défaut pour des cholémies pigmentaires variant entre 0 gr. 10 et 0 gr. 30 p. 1000. Le taux de cholestérol est une seule fois à 1 gr. 70 p. 1000, les autres fois, il se situe à 1 gr. 20 et, plus souvent, au-dessous.

Chez les malades que nous avons pu suivre par des examens répétés, il nous est donné de faire trois constatations essentielles :

1° BILIRUBINÉMIE.

Son taux est toujours très élevé par rapport à celui des sels biliaires, bien qu'en valeur absolue les chiffres soient loin de ceux que l'on observe au cours des rétentions mécaniques ou même au cours de l'ictère catarrhal. C'est, dans

tous les cas, au cours des ictères cirrhotiques que l'on observe les dissociations pigmento-cholaliques les plus absolues.

Si nous suivons la marche de la bilirubine au cours de l'évolution clinique, nous l'observons poursuivre une courbe ascendante qui ne semble guère se soucier du comportement des sels biliaires et du cholestérol. Quand elle a atteint un maximum, elle s'y maintient en plateau pendant des semaines et ne varie guère jusqu'au dernier jour de la maladie.

Beaucoup plus intéressantes à observer au cours d'examen successifs sont les courbes de la cholalémie et de la cholestérolémie.

2° CHOLALÉMIE.

Contrairement à ce que nous avons observé dans le cancer du pancréas, où le sel biliaire, après avoir atteint un chiffre maximum, est susceptible de s'y maintenir pendant de très longs mois ; contrairement aussi à ce que l'on observe dans l'ictère catarrhal où, après avoir atteint cet acmé qui coïncide avec le taux le plus élevé de cholémie pigmentaire, le sel biliaire ébauche une baisse insensible et douce vers la deuxième ou troisième semaine de l'évolution, dans la cirrhose ictérique grave, rapidement le sel biliaire amorce une descente brusque tendant à la disparition complète.

Dans les obs. 57, 62 et 66, c'est en quelque 8 jours que le sel biliaire baisse du simple au double, pour disparaître complètement dans un autre délai de 8 jours à l'heure où la cholémie pigmentaire continue à poursuivre sa courbe ascendante.

C'est là un fait très significatif et nous verrons que si sa valeur pronostique ne saurait être mise en doute, son intérêt diagnostique et thérapeutique n'en sont pas moins également intéressants. C'est, dans tous les cas, un fait qui n'avait pas échappé aux observateurs et déjà Chabrol et Jean Cottet soulignaient comme un des traits dominants de la cirrhose ictérique « la disparition complète des sels biliaires du sang ».

3° Quant au cholestérol, il n'est encore que d'observer les faits pour constater que ces variations suivent fidèlement celles du sel biliaire. Nous sommes loin du temps où l'on pouvait affirmer que l'hypercholestérolémie reflète l'insuffisance hépatique ; « en réalité, comme l'écrit E. CHABROL, c'est la diminution du cholestérol sanguin et non point son augmentation, que l'on observe à la dernière étape des affections hépatiques, à l'heure où la faillite générale des différentes fonctions organiques est trop facilement exprimée par le vocable d'insuffisance du foie... Il est (le cholestérol) franchement défaillant dans les cirrhoses ictérogènes et chez les sujets qui présentent une hépatite dégénérative, ou qui sont à la veille de succomber à l'ictère grave, non seulement la cholestérine de ces malades est faible, mais encore aucune trace de sels biliaires ne figure dans leur sérum sanguin ».

Pour nous en convaincre, voyons plutôt nos malades ; 18 fois, nous trouvons une absence complète du sel biliaire. Quels sont en regard les chiffres du cholestérol ? 14 fois, ils se situent à 1 gr. p. 1000 et au-dessous, une fois à 1 gr. 10, 1 fois à 1 gr. 23, 1 fois à 1 gr. 40 et enfin, 1 fois à 1 gr. 70. En conséquence, une seule fois sur 18 cas de cirrhoses ictériques où les sels biliaires font complètement défaut, nous trouvons un chiffre normal de cholestérol sanguin. Dans tous les autres cas, le taux du cholestérol se trouve anormalement bas.

Si maintenant nous suivons nos malades par l'enseignement des dosages répétés aux différentes étapes de la maladie, nous ne manquons pas de nous apercevoir que chaque fois, une baisse de la cholestérolémie va de pair avec une chute de la cholémie saline. L'examen des observations 31, 44, 52, 57, 59, 62, 66 et 75 suffit à emporter cette conviction. Par contre, lorsque le sel biliaire se maintient à un taux que justifie un certain chiffre de cholémie pigmentaire, le cholestérol ébauche une ascension qui ne fait que s'accroître à l'heure où, la jaunisse s'atténuant, commence l'amélioration générale.

Ces faits vont nous apparaître d'une manière encore plus significative à la lecture de notre quatrième et dernier tableau, qui comporte quelques cas d'ictères graves, les uns à évolution rapidement mortelle, d'autres secondairement aggravés.

ICTÈRES GRAVES OU AGGRAVÉS

Lorsque nous considérons les chiffres de la cholémie pigmentaire, de la cholestérolémie et de la cholalémie chez les malades ayant succombé à l'ictère grave, nous sommes frappés par un fait, c'est l'absence quasi constante des sels biliaires du sang.

Sur nos 5 observations, nous remarquons cette éventualité 4 fois. Dans le cinquième cas, les sels biliaires sont de 0 gr. 050 p. 1000 ; il s'agit en fait d'un ictère très important, puisque la cholémie pigmentaire atteint 2 gr.

Avec l'absence des sels biliaires, le taux extrêmement bas du cholestérol représente le trouble le plus significatif des perturbations biliaires observées dans le sérum des malades atteints d'ictère grave. Dans 5 de nos cas, les chiffres de la cholestérolémie sont anormaux ; 3 fois, ils se situent au-dessous de 1 gr., 1 fois à 1 gr. 40.

Que devient la bilirubine ?

Elle semble ne point tenir compte des taux anormalement bas des deux autres éléments, puisque deux fois elle donne des chiffres supérieurs à 1 gr. pour 1.000, 1 fois, un chiffre de 80 cgr., 1 fois 0 gr. 66 et 1 fois 0 gr. 33 pour 1.000.

Chez tous ces malades, l'évolution s'est poursuivie à un rythme trop rapide pour que nous ayons eu le loisir de pratiquer des dosages successifs. Toutefois, nous détaillerons plus loin l'observation qui nous a été aimablement communiquée par notre ami le Docteur FAUVERT, et qui concerne un cas d'ictère catarrhal secondairement aggravé.

Parmi les observations d'ictères graves que nous avons rapportées sur notre tableau, nous voulons en retenir trois. Elles nous paraissent en effet particulièrement instructives et méritent un développement plus ample. Deux d'entre elles ont fait l'objet de communications à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, l'une par MM. E. CHABROL et Jean SALLET, le 24 avril 1936 ; l'autre, par MM. E. CHABROL et J.-L. PARROT, le 19 mars 1937.

TABLEAU IV

DIAGNOSTIC	DATES	SELS BILIAIRES	BILIRUBINE	CHOLESTÉROL
<i>OBS. 80.</i> — Ictère grave.	20- 3-36	0 gr.	0 gr. 33	0 gr. 70
<i>OBS. 81.</i> — Ictère grave avec phénomènes méningés, évolution en 3 jours.	30- 3-36	0 gr.	0 gr. 80	1 gr. 60
<i>OBS. 82.</i> — Ictère grave, évolution suraigue.	2- 6-36	0 gr.	0 gr. 66	0 gr. 80
<i>OBS. 83.</i> — Ictère grave.	20-12-35	0 gr.	1 gr. 14	1 gr. 40
<i>OBS. 84.</i> — Ictère grave.	19-10-37	0 gr. 050	2 gr.	0 gr. 70
<i>OBS. 85.</i> — Ictère du type catarrhal. Secondairement aggravé.	3- 6-38	0 gr. 055	0 gr. 665	1 gr. 11
	15- 6-38	0 gr. 064	0 gr. 85	0 gr. 86
	2- 7-38	0 gr. 032	1 gr. 53	0 gr. 92

La première, a trait à un cas de gangrène de la main au cours d'une septicémie ictérigène à bacille perfringens. Voici très rapidement exposées les données essentielles de son histoire clinique :

OBS. 83. — Il s'agit d'une jeune femme de 25 ans, employée dans une brasserie. Le 17 décembre 1935, elle est prise subitement d'un malaise général avec frissons intenses et répétés, vomissements alimentaires et bilieux incoercibles, une diarrhée profuse. La température monte rapidement à 41°. La céphalée est violente. En même temps, surviennent deux éléments qui prennent rapidement une importance clinique de premier plan et qui ne tardent pas à orienter le diagnostic.

C'est en premier lieu, une douleur extrêmement violente dans le membre supérieur gauche, et dans les derniers doigts de la main du même côté. Très rapidement, se développent sur ce membre, un oedème important envahissant le bras, l'avant-bras et la main, et qui s'accompagne de phlyctènes sanguinolentes et d'une crépitation neigeuse très significative. La main présente une teinte d'abord cyanique, puis véritablement livide; elle paraît complètement exsangue et se montre d'une froideur quasi cadavérique.

Vingt-quatre heures plus tard, s'installe un ictère dont la teinte flamboyante évoque la spirochétose, et des urines rouge-cerise qui font immédiatement rapporter cette jaunisse à un laquage du sang.

Trente-six heures plus tard, l'hémoculture est positive, elle révèle la présence du *perfringens*, presque à l'état de pureté.

Bien que la malade ait voulu attribuer la genèse de ces accidents à un traumatisme digital survenu dans son travail, un toucher vaginal avait pu faire pressentir, en montrant un utérus quelque peu augmenté de volume, qu'il fallait chercher dans la sphère génitale, la cause habituelle de ces infections anaérobies.

Il est à noter enfin que, depuis plusieurs mois, la malade ressentait dans les deux membres supérieurs, et dans les doigts de la main gauche en particulier, des crises douloureuses avec asphyxie locale des extrémités, accidents assez analogues à ce que l'on observe dans le syndrome de Raynaud.

Toujours est-il que la véritable étiologie de cet ictère infectieux grave, qui aboutit en quelques jours à la mort, fut décelée lorsque l'examen anatomique eut découvert dans un utérus volumineux, un magma sanguin et putrilagineux, que l'histologie identifia pour des débris placentaires.

Nous n'insisterons pas sur l'intérêt que présente chez cette malade, le développement d'accidents gangréneux des membres, sur un terrain déjà prédisposé aux troubles vasculaires des extrémités, et ceci, au cours d'une septicémie à point de départ puerpéral. MM. E. CHABROL et Jean SALLET ont remarquablement souligné et exposé ces faits dans leur communication.

Mais nous nous arrêterons par contre sur les dosages biologiques qui ont été effectués chez cette malade, et sur les constatations anatomiques.

Tout d'abord l'urée sanguine. On la voit passer en 48 heures de 2 gr. à 4 gr. 50.

En 48 heures, une anémie massive se développe : 2.200.000 globules rouges.

Il existe une leucocytose à 20.000 avec 81 % polynucléaires neutrophiles.

L'abaissement de la résistance globulaire est importante :

$$H^1 = 5,4 \quad H^2 = 3,8 \quad H,3 = 3.$$

Enfin, et surtout, nous tenons à insister sur le résultat fourni par le dosage des éléments biliaires dans le sang :

— bilirubine : 1 gr. 14 pour 1.000 ;

— sels biliaires : néant ;

— cholestérol : 1 gr. 40.

Examen anatomique : Le foie est augmenté de volume et donne un aspect congestif violacé.

L'histologie montre la présence de cellules hépatiques en état de dégénérescence granulo-graisseuse, imprégnées par le pigment ocre ; pas d'infiltration intersituelle dans l'intervalle des travées hépatiques et au niveau des espaces de Kiernan.

OBS. 82. — Cette observation a fait l'objet de la seconde communication devant la Société Médicale des Hôpitaux de Paris. Elle concerne un cas d'ictère grave pseudo-lithiasique avec atrophie douloureuse.

Il s'agit d'une malade de 57 ans qui entre à l'Hôpital Saint-Antoine le 29 mai 1936, pour un ictère qui s'est développé au lendemain d'une très violente crise douloureuse de l'hypocondre droit. D'ailleurs, la malade souffre d'une manière analogue depuis plusieurs années. Et dès le mois d'avril dernier, aux poussées douloureuses, succèdent des poussées de jaunisse, avec urine brun foncé et selles partiellement décolorées.

Devant cette évolution, devant un tableau aussi net, nul doute ne semble permis. On se trouve bien en présence d'un ictère lithiasique cholédocien avec son allure capricieuse et, un mouvement fébrile s'étant en dernier lieu précisé, l'opportunité d'une intervention chirurgicale est discutée. Toutefois, deux signes cliniques font hésiter. C'est d'une part de voir que, chez une malade qui souffre si violemment dans son côté droit, il est impossible de provoquer sous le rebord costal, la moindre douleur par la manœuvre de Gilbert-Murphy; et d'autre part, sous ce rebord costal, le foie n'est absolument pas perceptible. Un examen biologique devait faire renoncer définitivement à toute tentative opératoire.

Le dosage des éléments biliaires montre, en effet, les chiffres suivants :

— Bilirubine 0 gr. 66 pour 1.000

— Sels biliaires néant.

— Cholestérol 0 gr. 80 —

En fait, la malade devait succomber quelques jours après son

admission, dans un état de torpeur progressive et d'hypothermie.

Examen anatomique : On ne trouve pas la moindre trace de concrétions lithiasiques dans les voies biliaires, aussi bien intra qu'extra hépatiques. Ce qui est frappant par contre, c'est l'atrophie importante du foie qui ne pèse que 725 gr. Il n'a d'ailleurs en rien l'aspect d'un foie cirrhotique, mais simplement, à la coupe, « un aspect bigarré dû à la présence de petites plaques jaunâtres plus ou moins arrondies, et qui tranchent sur le fond brun verdâtre du parenchyme hépatique. L'examen histologique permet de parler d'atrophie jaune subaiguë du foie en révélant une légère réaction mésenchymateuse développée dans l'intervalle des foyers d'hépatite dégénérative ».

OBS. 81. — Il s'agit d'un malade pris brusquement d'un syndrome infectieux caractérisé par la juxtaposition de signes méningés et d'un ictère important. Le début s'est fait brutalement par des frissons, des vomissements répétés, une céphalée atroce, en même temps que la température montait à 39°5. Bientôt, on voit se préciser un syndrome méningé avec raideur de la nuque, photophobie, signe de Koernig, rachialgies, qui imposent une ponction lombaire. Celle-ci ramène un liquide clair qui donne un culot inexistant avec un élément à la cellule de Nageotte, et moins de 0 gr. 20 d'albumine. Dès le lendemain, un ictère franc généralisé s'est installé en même temps que les signes infectieux s'accroissent, avec une température qui dépasse 40°.

L'urée sanguine est à 0 gr. 30 pour 1.000.

Les urines ne contiennent ni sucre ni albumine.

Un dosage des éléments biliaires dans le sang, montre :

— Bilirubine	0 gr. 80	pour 1.000
— Sels biliaires	néant	
— Cholestérol	1 gr. 60	—

Après un séjour de 48 heures à l'Hôpital, le malade succombait dans l'hyperthermie.

L'examen anatomique n'a pu être pratiqué.

OBSERVATION du Service de M. le Professeur VILLARET,
communiquée par le Docteur FAUVERT.

Il s'agit d'un homme de 35 ans qui voit s'instituer le 15 mai 1938, un ictère franc généralisé au lendemain d'une courte période de huit jours, marquée par un état grippal, avec malaise général, température à 38°, courbatures, et état nauséux. A cette époque, il s'agit d'un ictère franc d'apparence banale, sans aucun stigmate nerveux ni sanguin, sans prurit ni bradycardie, avec

cependant une diurèse très perturbée. Le diagnostic d'ictère catarrhal est envisagé, d'autant que l'état se maintient stationnaire durant tout le mois de mai, et une partie du mois de juin. L'examen du foie avait montré une hépatomégalie importante non douloureuse, régulière, et dont la consistance paraissait normale.

A partir du 20 juin, des modifications surviennent dans cet ictère jusque-là considéré comme d'allure bénigne. Le foie diminue de volume. Des hémorragies apparaissent sous la forme de purpura des membres. Et bientôt, on voit s'installer un état de torpeur inaccoutumé.

Au début du mois de juillet, c'est en présence d'un ictère très foncé que l'on se trouve, ictère de coloration verdâtre chez un malade dont le foie a régressé complètement. Il n'existe pas de splénomégalie, ni d'épanchement péritonéal. Toutefois, les signes sanguins et les troubles de l'état général se précisent : la torpeur s'accroît de plus en plus, des hématoméses abondantes apparaissent, des hémorragies capillaires cutanées se développent et enfin, en quelques semaines, un gros amaigrissement s'installe avec un état de déshydratation impressionnant, en même temps que la torpeur fait place à de la somnolence, voisine du coma. Celui-ci d'ailleurs survient dès le 5 juillet. L'évolution de cet ictère secondairement aggravé s'est faite en un mois et demi de temps.

Examens de Laboratoire :

Le 15 juin 1938, l'épreuve de la diurèse provoquée se montre très perturbée, donnant dans les différents échantillons :

I	325 cc.	1014
II	260 cc.	1013
III	495 cc.	1015

L'épreuve de la galactosurie se montre normale à deux reprises, donnant une fois :

I	1 gr. pour 1.000
II	3 gr. pour 1.000

Dosage sanguin :

— Bilirubine	0 gr. 67	pour 1.000
— Sels biliaires	0 gr. 064	—
— Cholestérol	1 gr. 11	—
— Fibrinémie	2 gr. 60	—

Le 25 juin 1938, dosage des éléments biliaires dans le sang :

— Bilirubine	1 gr. 53	pour 1.000
— Sels biliaires	0 gr. 056	—
— Cholestérol	0 gr. 86	—

Enfin, le 3 juillet 1938 :

— Bilirubine	1 gr. 53	pour 1.000
— Sels biliaires	0 gr. 032	—
— Cholestérol	0 gr. 92	—

Les autres examens montrent :

— Glycémie	0 gr. 83
— Urée sanguine	1 gr. 60
— Réserve alcaline	67 %

Les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine, ni traces d'acétone. Les examens anatomique et histologique ont montré qu'il s'agissait d'une hépatite dégénérative par atrophie jaune subaiguë du foie.

Il nous faut faire deux groupes de ces 4 observations :

Dans le premier groupe, nous rangeons les faits qui ont trait à des ictères graves à évolution rapidement mortelle.

Le second groupe est constitué par la seule observation que nous possédions, d'ictère aggravé, et qui est due à l'obligeance du Docteur FAUVERT.

Que retenir des trois premières observations dont nous avons développé quelque peu les circonstances d'apparition, et les résultats d'investigations anatomo-biologiques ?

Il en est une, l'observation 83, qui offre un double intérêt, doctrinal et pratique :

a) *Au point de vue doctrinal*, ce qui ressort de cette observation, c'est d'une part le caractère exceptionnel de l'ictère grave primitif, avec atrophie douloureuse du foie, en France. Caroli n'en rapporte aucun exemple dans sa monographie sur les hépatites de la lithiase biliaire. Carnot et ses collaborateurs : Henri BÉNARD, HARVIER et CAROLI, ne trouvent la nécrose centro-lobulaire, trait histologique dominant de l'atrophie jaune aigu, que chez les malades porteurs de calculs.

D'autre part, l'ictère grave primitif par atrophie jaune aigu avec douleurs, est également rare dans l'ensemble.

Toutefois, en Allemagne, cette forme douloureuse sans lithiase ne constitue pas une exception. Sa pathogénie reste très discutée. Cependant, il nous est donné d'observer des

accidents semblables, des phénomènes douloureux chez des cirrhotiques, chez des cancéreux, et chez des malades atteints de péri-hépatite. D'ailleurs, E. CHABROL « explique volontiers par les tiraillements des filets nerveux de la capsule de Glisson l'extrême sensibilité du foie cardiaque en accordéon ».

Sur le terrain clinique, il demeure difficile de trouver des signes qui permettent de différencier l'ictère grave douloureux primitif, de celui qui est dû à l'obstruction calculieuse. Nous ne sommes pas éloignés cependant de croire la théorie française soutenue par BARD et PICQ qui veut faire de l'hépatomégalie, un signe de grosse valeur, lorsque les oscillations de la jaunisse se développent parallèlement aux fluctuations du volume de la consistance, et de la sensibilité du foie.

Mais nous avons systématiquement rejeté dans notre essai, les questions de pathogénie et de doctrine, pour nous en tenir uniquement aux solutions pratiques.

b) *Du point de vue pratique*, ce n'est pas cette observation seule qui est intéressante, ce sont les quatre observations que nous avons développées. Les unes présentent un intérêt basé sur un seul dosage biologique ; la dernière enfin, permet de suivre à travers les fluctuations des éléments biliaries du sang, l'aggravation progressive et inéluctable d'un ictère considéré comme banal.

Et c'est au triple point de vue diagnostic, pronostic, et thérapeutique, que nous voulons nous placer, lorsque nous confrontons les signes cliniques et les résultats de dosages biologiques de nos quatre malades.

Au point de vue diagnostic, il ne faisait de doute pour personne que cette femme qui souffrait depuis des années dans l'hypocondre droit, et qui avait vu se développer au lendemain d'une crise plus douloureuse que les autres, un ictère franc variable et fébrile, était atteinte, à coup sûr, d'une lithiasé de la voie biliaire principale. Nous avons vu

comment les examens de sang, par l'absence complète des sels biliaires et le taux particulièrement bas du cholestérol, avaient fait rejeter ce diagnostic.

Au point de vue pronostic, toutes ces observations par l'absence complète d'acide cholalique dans le sang devaient comporter un enseignement de très fâcheux augure. Car il est une règle qui semble rarement faillir, c'est de voir au cours des ictères graves, la cholalémie faire complètement défaut, ou n'exister qu'à l'état de trace, tandis que la cholémie pigmentaire se maintient à des taux souvent très élevés, rappelant par ses chiffres, les grandes rétentions cholédociennes. Le chiffre de cholestérol est également très évocateur, tout comme dans les ictères cirrhotiques en voie d'aggravation, il se maintient à des taux particulièrement bas; il semble, là encore, poursuivre une destinée parallèle à celle du sel biliaire.

Enfin, nous voyons chez notre malade atteint d'un ictère considéré comme bénin, survenir au moment précis où la cholémie pigmentaire est en augmentation, une baisse importante de la cholalémie et de la cholestérinémie. Ce sont là, et nous n'y insisterons jamais assez, deux éléments qui doivent faire réserver le pronostic à l'heure où la jaunisse prend des teintes verdâtres, où le foie régresse, et où font leur apparition, des signes notoires d'aggravation clinique.

— Au point de vue thérapeutique, il va sans dire que ces notions qui contribuent à étayer un diagnostic, sont également valables lorsque le Chirurgien hésite entre l'obstruction calculeuse des voies biliaires et l'hépatite ictérigène. Il nous apparaît désormais certain, qu'il vaut mieux, au cours d'un ictère, différer l'intervention chirurgicale, lorsque les sels biliaires font défaut, et que le cholestérol est anormalement bas.

LES ENSEIGNEMENTS COMPARATIFS
FOURNIS PAR QUELQUES METHODES D'EXPLORATION
FONCTIONNELLE DU FOIE

LES ENSEIGNEMENTS QUE L'ON PEUT TIRER DES DOSAGES DANS LE SANG

de la bilirubine par la diazo-réaction limite
de l'acide cholalique par la réaction phosphovanillique
du cholestérol par la méthode de Lieberman-Grigaut

Au terme de cette étude analytique, un certain nombre de notions générales semblent se dégager, quand, au cours des ictères on envisage l'étude comparative et simultanée de la cholémie pigmentaire par la diazo-réaction limite, de la cholalémie par la réaction phospho-vanillique, de la cholestérolémie par la méthode de Lieberman-Grigaut.

Ces notions se concrétisent en autant de formules biologiques qui trouvent leur application en clinique :

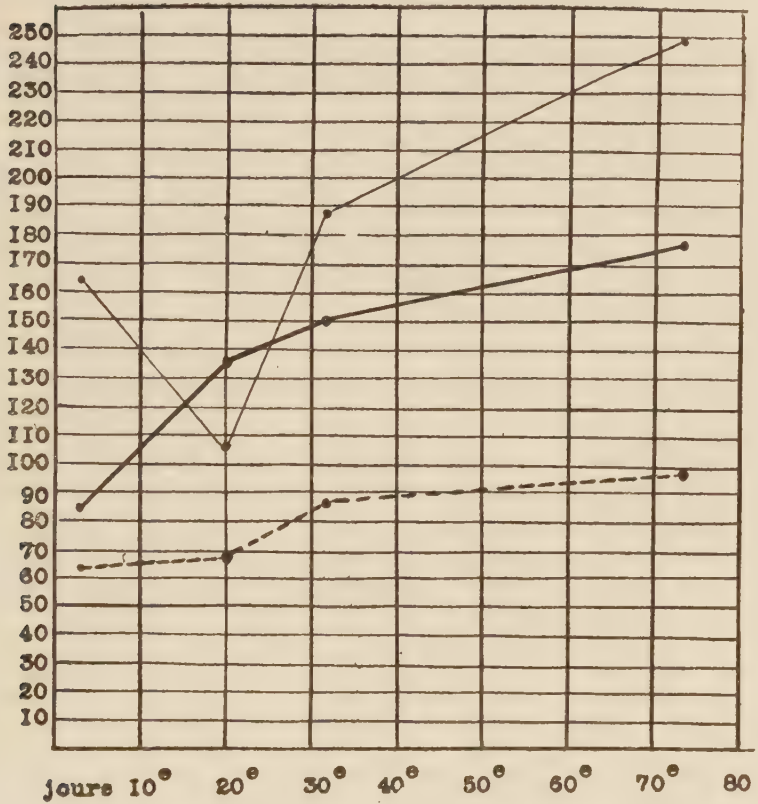
- Aux ictères par obstruction mécanique,
- Aux ictères catarrhaux et infectieux bénins,
- Aux ictères chez les cirrhotiques,
- Aux ictères à évolution rapidement mortelle.

I). — Dans les cancers du pancréas et des voies biliaires, et plus rarement dans les obstructions calculeuses de la voie biliaire principale, il est habituel de trouver les taux les plus élevés de cholémie pigmentaire, de cholalémie et de cholestérolémie.

Pigments, sels biliaires et cholestérol suivent, dans leur valeur propre, une courbe ascensionnelle parallèle jusqu'à un plateau auquel ils se maintiennent durant toute l'évolution de l'ictère.

C'est seulement à la période pré-agonique, que l'on peut voir dans quelques cas, survenir une baisse des sels biliaires et du cholestérol sanguin à l'heure où la bilirubinémie se maintient à un taux très élevé.

COURBES SCHÉMATIQUES DE L'ÉVOLUTION D'UN ICTÈRE CHOLOSTATIQUE



Cancer de la tête du pancréas. — OBS. 70

- Bilirubinémie, appréciée en centigrammes par la diazo-réaction limite.
- - - - - Cholémie, appréciée en milligrammes par la réaction phospho-vanillique
— Cholestérolémie, appréciée en centigrammes par la réaction de Lieberman-Grigaut.

Type de formule biologique d'un ictère cholostatique :

Bilirubine		1 gramme pour 1.000
Sels biliaires		0 gr. 120 pour 1.000
Cholestérol		3 grammes pour 1.000

Voilà un type très schématique de formule sanguine au cours d'une obstruction mécanique de la voie biliaire principale.

Ce dosage à lui seul possède certes une valeur d'orientation, il ne suffit cependant pas à poser un diagnostic ferme. Deux, trois, ou quatre dosages pratiqués à huit jours d'intervalle, auront par contre une signification beaucoup plus démonstrative. On pourra affirmer l'ictère cholostatique, si la courbe des valeurs de la cholalémie, de la cholémie pigmentaire et de la cholestérinémie, est superposable à la courbe schématique que nous avons représentée p. 123, c'est-à-dire si cette courbe continue à poursuivre une marche ascendante.

Si par contre au bout du troisième dosage, nous voyons la cholémie pigmentaire stabilisée ou même en légère décroissance, et qu'en même temps le sel biliaire soit déjà également engagé sur une courbe descendante, nous sommes en droit de penser à l'ictère catarrhal ou à un ictère infectieux.

Les fluctuations du cholestérol vont nous renseigner sur l'évolution de cet ictère infectieux. Car il est habituel de voir au moment où s'amorce la convalescence, la cholestérolémie s'élever, tandis que les sels biliaires ont presque disparu du sang, et que la cholémie pigmentaire se situe aux confins des chiffres où commence à apparaître la teinte jaune des téguments.

II). — Dans les ictères catarrhaux ou infectieux bénins, il est possible dans quelques cas, sans que ce soit la règle comme dans les ictères pancréatiques, de trouver des taux très élevés de cholémie pigmentaire, de cholalémie et de cholestérolémie.

Toutefois, la pratique systématique des dosages répétés

permet rapidement d'observer un fait très significatif et qui suffit, semble-t-il, à exclure l'hypothèse d'une obstruction mécanique. C'est l'abaissement modéré mais précoce de la cholémie saline à un moment où la cholémie pigmentaire, ou bien continue à poursuivre sa courbe ascensionnelle, ou bien reste stabilisée à son maximum, ou bien encore et plus souvent peut-être, commence à décroître d'une façon très modérée (p. 126).

III). — Dans les ictères cirrhotiques, il est habituel d'observer des cholémies pigmentaires d'un taux relativement peu élevé. Les sels biliaires demeurent eux aussi au même titre que le cholestérol, à un taux relativement bas.

Mais deux faits demeurent hautement significatifs, c'est d'une part l'absence complète fréquente des sels biliaires, ou leur existence à l'état de trace ; d'autre part le taux particulièrement bas de la cholestérolémie en regard de cholémie pigmentaire souvent importante.

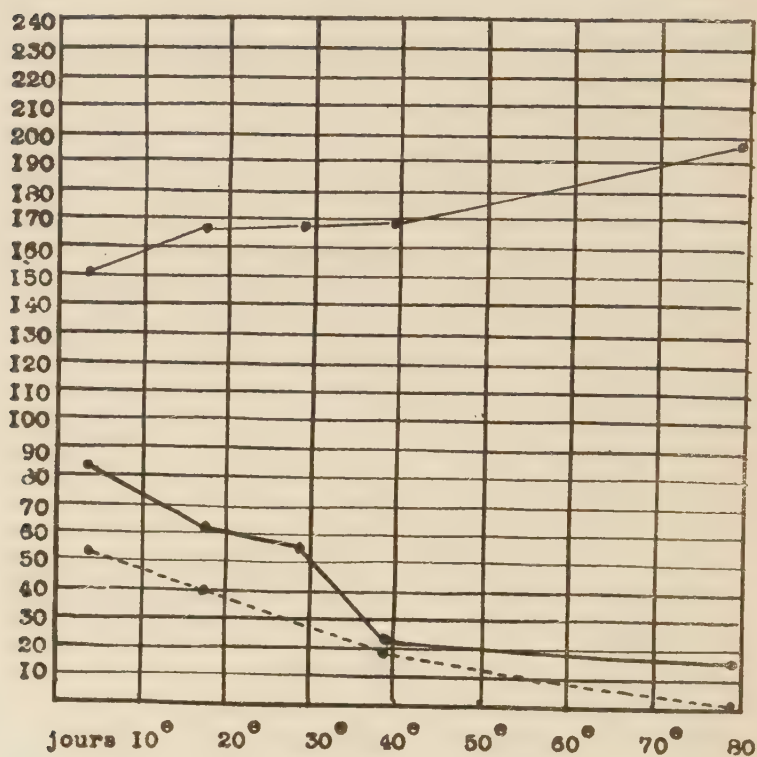
Ces faits s'observent dans les cirrhoses graves et doivent faire redouter un pronostic fatal à brève échéance.

Il en est de même, lorsqu'au cours d'un ictère chez un cirrhotique, on remarque d'un dosage à l'autre : ou le fléchissement brusque et important, ou la disparition complète du sel biliaire, au moment où la cholémie pigmentaire est en augmentation ou à l'état stationnaire.

Le cholestérol obéit aux mêmes lois, et ce n'est pas sans intérêt de voir comment ces deux corps qui sont unis au point de vue chimique par un noyau commun à l'acide cholalique, semblent poursuivre dans les cirrhoses ictériques une destinée biologique commune.

Nous n'avons fait ici allusion qu'au cholestérol total dosé par la méthode simple et rapide de Grigaut. Nombre d'auteurs étrangers, EPSTEIN en particulier, et à sa suite TANNHAUSER, ADLER et LEMMEL attachent une importance toute particulière au cholestérol estérifié. Pour ces auteurs, dont l'opinion diffère quelque peu de celle qu'avaient soutenue LAROCHE et GRIGAUT, les modifications du rapport

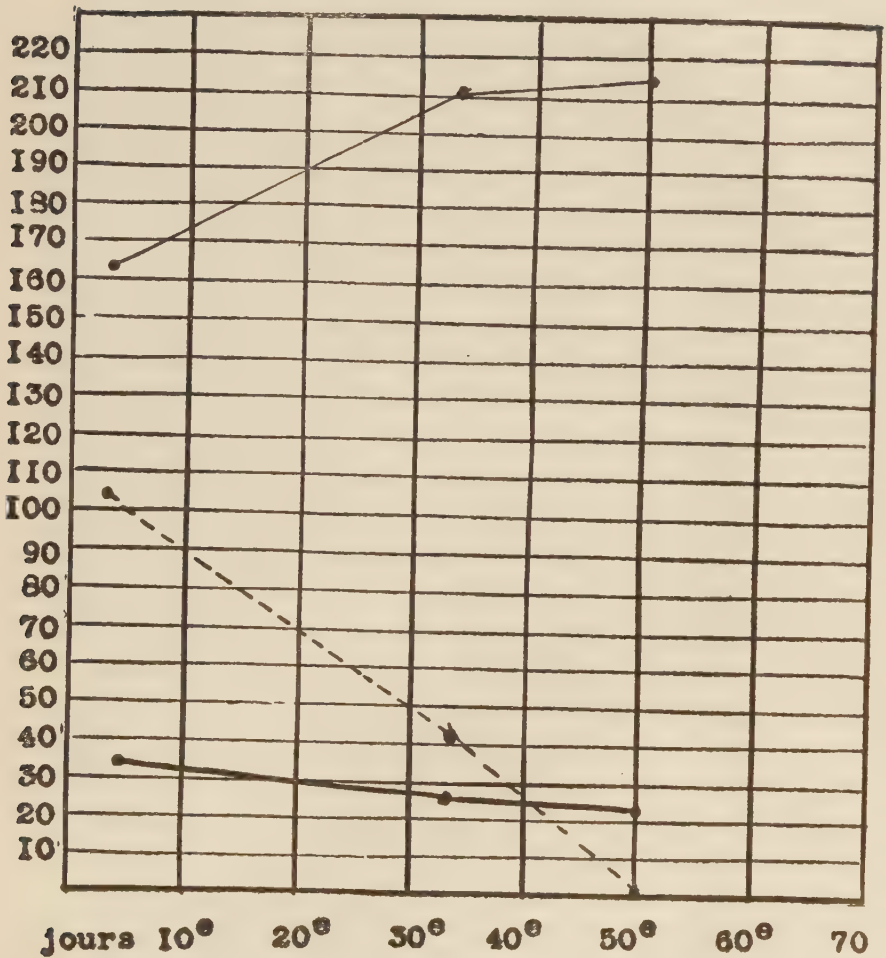
COURBES SCHÉMATIQUES DE L'ÉVOLUTION D'UN ICTÈRE INFECTIEUX
VERS LA GUÉRISON



Ictère spirochétosique. — OBS. 68

- Bilirubinémie, appréciée en centigrammes par la diazo-réaction limite.
- - - Cholalémie, appréciée en milligrammes par la réaction phospho-vanillique
... Cholestérolémie, appréciée en centigrammes par la réaction de Grigaut.

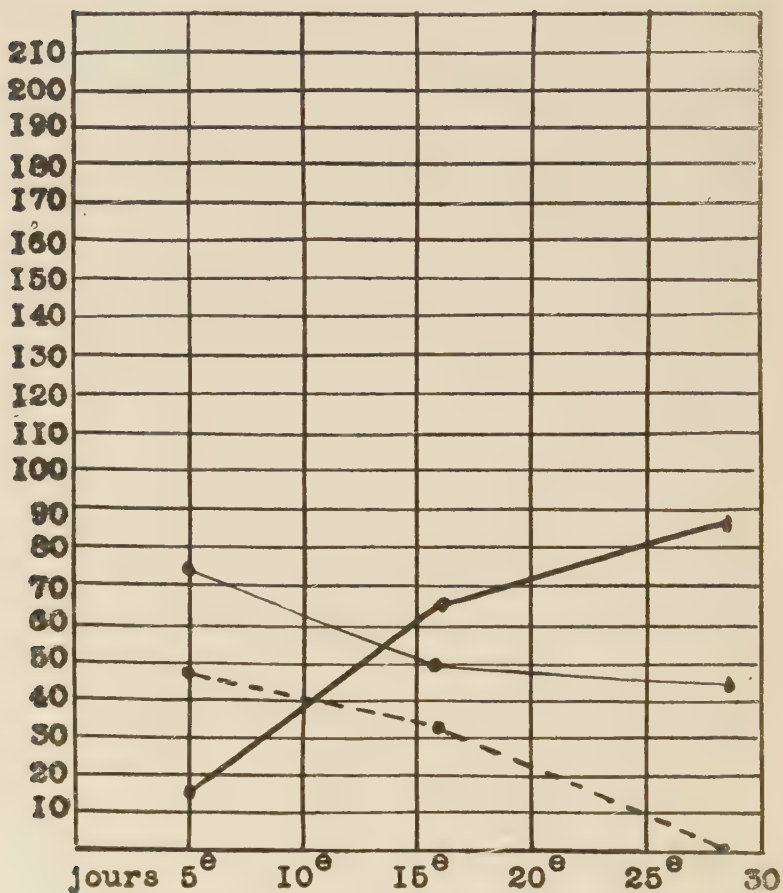
COURBES SCHÉMATIQUES DE L'ÉVOLUTION D'UN ICTÈRE CATARRHAL
EN VOIE DE GUÉRISON



Ictère catarrhal. — OBS. 67

— Bilirubinémie, appréciée en centigrammes par la diazo-réaction limite.
- - - - - Cholémie, appréciée en milligrammes par la réaction phospho-vanillique
— Cholestérolémie, exprimée en centigrammes par la réaction de Lieberman-Grigaut.

COURBES SCHÉMATIQUES DE L'ÉVOLUTION D'UNE CIRRHOSE ICTÉRIGÈNE
VERS LE COMA



Cirrhose ictérigène. — OBS. 62

— Bilirubinémie, appréciée en centigrammes par la diazo-réaction limite.
 Cholalémie, appréciée en milligrammes par la réaction phospho-vanillique.
 - - - - - Cholestérolémie, appréciée en centigrammes par la réaction de Grigaut.

Esthers du cholestérol

Cholestérol total

permettraient dans une certaine mesure de différencier les ictères cholédociens des ictères avec atteinte hépatique grave. Ce rapport, qui normalement est de 70 %, ne serait nullement modifié dans les ictères cholostatiques, il serait par contre abaissé et tendrait vers zéro dans l'atrophie jaune et aiguë du foie.

Nous nous contentons de rapporter ici, les cholestérolémies intéressant uniquement le cholestérol total.

IV). — Dans les ictères à évolution rapidement mortelle, ou dans les ictères infectieux secondairement aggravés, la cholémie pigmentaire est souvent très élevée.

Toutefois, deux notions s'avèrent essentielles :

1° L'absence de sel biliaire qui est presque la règle habituelle ;

2° L'hypocholestérolémie très souvent observée.

RENSEIGNEMENTS FOURNIS PAR QUELQUES METHODES BIOLOGIQUES D'EXPLORATION FONCTIONNELLE DU FOIE

Ces quelques notions d'ensemble nous paraissent susceptibles de comporter des enseignements pratiques destinés à préciser les lignes essentielles du diagnostic, du pronostic et de la thérapeutique des ictères en général.

Désormais, les dosages systématiques de bilirubine, de sels biliaires et de cholestérol sanguin, doivent, à notre sens, faire partie intégrante de l'exploration biologique d'un malade atteint d'ictère.

Cette méthode des dosages répétés à l'aide de procédés simples et précis, mérite de prendre place aux côtés des quelques méthodes principales préconisées récemment pour explorer non seulement la fonction biliaire du foie, mais quelques-unes des fonctions si multiples dévolues dans notre économie à la glande hépatique.

Avant de mesurer l'appoint que procure la méthode que nous préconisons sous les auspices de notre Maître M. le Professeur Agrégé CHABROL, nous ne voulons pas manquer de passer très rapidement en revue la contribution non moins importante fournie par les résultats de quatre épreuves principales :

- a) Epreuve de la diurèse provoquée qui n'est autre qu'une application aux ictères de l'épreuve si simple de Vaquez et Jules Cottet ;
- b) Epreuve des concentrations galactosuriques fractionnées, mise au point par MM. Noël FIESSINGER, THIÉBAULT et DIERYCK ;
- c) Dosage de la fibrinémie dont l'importance a été nettement mise en lumière et la technique réglée par MM. LIAN, FACQUET, SASSIER et FRUMUSAN ;
- d) Dosage enfin des phosphatases sériques préconisé par METZGER et BARTHÉLEMY.

I. — EPREUVE DE DIURÈSE.

Depuis longtemps, on avait souligné la fréquence des troubles urinaires au cours des ictères du type catarrhal ou infectieux. MM. Marcel BRULÉ et Jean COTTET en ont précisé les modalités dans un récent article. Ces auteurs emploient pour explorer la fonction rénale de leurs malades, la très simple épreuve de VAQUEZ et Jules COTTET. Son principe est basé sur le fait que tout individu normal doit éliminer deux heures après l'ingestion, une quantité d'eau donnée.

Cette épreuve consiste à faire absorber au malade mis à un régime équilibré et à jeun depuis la veille, 600 grammes d'eau d'Evian à absorber en trois prises, de 6 h. 30 à 7 heures le matin. On recueille trois échantillons d'urine : celle de la nuit qui précède l'épreuve, celles des deux heures qui la suivent, et celle des dix heures qui suivent encore. La densité et le volume de chaque échantillon sont soigneusement notés : les résultats de cette épreuve qui perd sa valeur chez un malade fébrile, donnent des renseignements intéressants chez les ictériques apyrétiques. Au cours des obstructions cholédociennes, le transit n'est nullement perturbé. Au cours des ictères liés à une hépatite, des troubles importants apparaissent portant sur le volume et la densité des urines. Dans l'ictère catarrhal, tout au moins au début, on constate une oligurie importante dans les deux heures qui suivent l'ingestion d'eau, et la densité de ces urines reste très élevée.

Cette épreuve semble très fidèle et les auteurs qui l'ont pratiquée d'une façon systématique ne l'ont jamais trouvée en défaut.

II. — EPREUVE DES CONCENTRATIONS GALACTOSURIQUES.

Cette épreuve se propose de juger la manière dont se comporte la cellule hépatique, vis-à-vis du métabolisme du galactose. Nous ne rappellerons pas ici les détails d'une technique très connue par les nombreux travaux qu'elle a suscités. Nous dirons simplement qu'elle permet de juger en gros, si l'on se trouve en présence d'une hépatite dégénérative diffuse, ou au contraire si l'on a simplement à envisager un ictère

cholostatique. Dans le premier cas, les urines du malade qui a absorbé 40 gr. de galactose dans 200 cc. d'eau, contiennent des quantités importantes de galactose, même dans les échantillons prélevés loin de l'épreuve ; dans le cas contraire, le taux de concentration de galactose se révèle seulement à l'état de traces, et en général, dans les seuls échantillons d'urine prélevés deux et quatre heures après l'épreuve.

Cette méthode, comme le fait remarquer FAUVERT, se rapproche de l'épreuve de la diurèse provoquée, « d'abord pour des raisons cliniques, car les résultats des deux techniques sont presque toujours parallèles, mais aussi parce qu'elles ressortissent au même mécanisme, et qu'il s'agit dans les deux cas d'une épreuve du transit de l'eau mesurée ici indirectement par la concentration du galactose éliminé ». CHIRAY et Guy ALBOT pensent toutefois que cette épreuve, pour précieuse qu'elle soit, ne possède pas une valeur de discrimination absolue pour différencier les ictères par hépatite et les ictères cholostatiques : « normale, elle paraît affirmer l'existence de la stase biliaire pure, pathologique, elle démontre une hépatite parenchymateuse diffuse que celle-ci soit isolée ou associée à la stase biliaire. Dans ce dernier cas, la révélation de l'hépatite par l'épreuve implique la nécessité de la plus grande prudence dans l'appréciation du pronostic et des indications opératoires ».

Nous regrettons de n'avoir pu systématiquement pratiquer cette épreuve chez nos ictériques. Toutefois, si elle nous a jamais paru en défaut dans les ictères mécaniques des grandes obstructions cholédociennes nous l'avons vue se comporter autrement que l'on était en droit de le prévoir, au cinquième jour d'un ictère catarrhal, et dans un cas de cirrhose ictérogène à évolution mortelle. Doit-on imputer cette anomalie à la non-absorption du galactose ingéré comme le veut M. CHIRAY qui a eu lui-même l'occasion de l'observer au cours de certaines cirrhoses, et comme le remarque FAUVERT dans un cas d'ictère grave prolongé ?

Notre expérience personnelle ne nous permet pas de porter ici un jugement et notre rôle se borne, comme tout au long de cet essai, à ne rapporter que des faits.

III. — DOSAGE DE LA FIBRINÉMIE.

Les modifications de la fibrinémie au cours des ictères et les enseignements qui en découlent, sont basés sur les travaux des physiologistes, qui depuis longtemps ont montré l'importance du rôle de la cellule hépatique dans la genèse du fibrinogène du sang.

Il appartient à MM. LIAN, SASSIER, FACQUET et FRUMUSAN d'avoir mis au point une technique de dosage de la fibrinémie, technique à la fois commode et précise qui permet de pratiquer systématiquement cette exploration chez les malades atteints d'une affection hépatique et en particulier d'un ictère.

Le fait saillant de leurs observations se résume à l'hyperfibrinémie atteignant 6 et 7 gr. pour 1.000 que l'on observe dans les ictères cholostatiques ; dans l'ictère catarrhal par contre, le taux de la fibrine s'abaisse jusqu'à 2 gr. 50 au lieu de 4 et 5 gr. pour 1.000 qui constituent les chiffres moyens de la fibrinémie normale.

Ces auteurs concluent que cette épreuve « renseigne sur l'état d'intégrité ou d'altération de la cellule hépatique », et si les chiffres, en valeur absolue, ne permettent pas d'apprécier à eux seuls la gravité de l'atteinte cellulaire, du moins présentent-ils un intérêt pratique pour le diagnostic entre les ictères par rétention et les ictères par hépatite... »

Cette épreuve présente également un intérêt pronostic nullement négligeable, puisque dans tous les cas où les dosages en série ont pu être pratiqués, les auteurs ont vu « la diminution de la fibrinémie concordait avec l'aggravation, et son augmentation avec l'amélioration de la maladie ».

CONCLUSIONS GENERALES

CONCLUSIONS GENERALES

Nous pensons que la méthode des dosages simultanés dans le sang :

— de la bilirubine par la diazo-réaction limite (E. CHABROL, CHARONNAT et A. BUSSON).

— de l'acide cholalique par la réaction phospho-vanillique (E. CHABROL, CHARONNAT et Jean COTTET).

— du cholestérol par la réaction de LIEBERMAN-GRIGAUT, doit faire désormais partie des procédés utilisés en pratique courante pour explorer les troubles de la fonction biliaire chez les ictériques.

Ces trois réactions nous paraissent présenter les avantages suivants :

1° Elles sont les unes et les autres d'une très grande sensibilité. La réaction phospho-vanillique ne permet-elle pas en effet de déceler dans le sang des taux de 5 mmgr. par litre de sels biliaires ? La diazo-réaction limite permet de mettre en évidence des cholémies pigmentaires voisines de 0 gr. 015 pour 1.000.

2° Ce sont également des réactions précises où le pourcentage d'erreurs demeure extrêmement minime.

3° Leur exécution technique est facile et rapide. Cette dernière qualité nous paraît primordiale, puisqu'elle offre la possibilité :

- a) De faire des dosages répétés, des examens en série dont nous avons vu le très grand intérêt chez des malades atteints d'ictère ;
- b) De comparer entre différents dosages les fluctuations qui affectent le taux de la biliburine, des sels biliaires et du cholestérol, en valeur absolue, et les fluctuations aussi des rapports de ces différents éléments, entre eux ;

- c) D'inscrire sur des courbes et de mesurer par des graphiques, les modalités évolutives d'un ictère. Désormais, les courbes de la cholémie pigmentaire, les courbes de la cholangémie et de la cholestérinémie prennent, au cours d'un ictère, une valeur aussi significative que la courbe de diurèse, mesurée par l'épreuve de l'eau, et la courbe thermique inscrite au lit du malade.

Pour toutes ces raisons, nous estimons que cette méthode peut servir utilement au diagnostic, au pronostic et à la thérapeutique des ictères.

A. — INTÉRÊT DANS LE DIAGNOSTIC DES ICTÈRES.

1°) Des taux également élevés de cholémie pigmentaire, de cholangémie et de cholestérolémie, trouvés à un seul examen, doivent faire suspecter un ictère cholestatique, mais ne permettent pas d'éliminer formellement le diagnostic d'ictère catarrhal ou infectieux bénin.

2°) Des taux de plus en plus importants de cholémie pigmentaire, de cholangémie et de cholestérolémie, trouvés à des examens répétés à huit et quinze jours d'intervalle, constituent un élément de forte présomption en faveur d'un obstacle mécanique intéressant les voies biliaires, cancer de la tête du pancréas, des voies biliaires, ou lithiase cholédocienne.

3°) L'abaissement à des dosages successifs des valeurs de la cholangémie et de la cholestérinémie, à l'heure où la cholémie pigmentaire ne varie pas ou se montre en augmentation, doit faire rejeter le diagnostic d'ictère par obstruction mécanique des voies biliaires.

4°) L'abaissement modéré, à des dosages répétés, du taux de la cholangémie à l'heure où la cholémie pigmentaire reste stationnaire où commence elle-même à diminuer légèrement, plaide en faveur d'un ictère catarrhal à la troisième ou quatrième semaine de son évolution, ou d'un ictère infectieux

bénin, surtout si le taux de cholestérol ne varie pas, ou mieux, augmente.

5°) L'absence complète de sels biliaires constatée à un seul examen, avec un chiffre élevé de cholémie pigmentaire, ou la disparition complète des sels, à des dosages répétés, à l'heure où la cholémie pigmentaire augmente, s'inscrivent en faux d'une façon péremptoire contre le diagnostic d'ictère, par obstruction mécanique des voies biliaires et même d'ictère catarrhal ou infectieux bénin.

Elles plaident au contraire formellement en faveur d'un ictère grave, ou en voie d'aggravation, lié à une hépatite dégénérative.

En pareil cas, le taux du cholestérol sanguin demeure le plus souvent inférieur à 1 gr. 50.

(Notons que la cholalémie fait également défaut dans l'ictère hémolytique qui n'a pas été envisagé dans notre travail, et qui présente d'autre part des stigmates biologiques particuliers).

B. — INTÉRÊT POUR LE PRONOSTIC DES ICTÈRES.

1°) En dehors de l'ictère hémolytique, l'absence complète des sels biliaires du sang, au cours de tout ictère, constitue un signe de fâcheux augure.

2°) A des examens répétés « la disparition de l'acide cholalique du sang est également un signe de très fâcheux augure lorsqu'un ictère franc progresse : elle laisse soupçonner le développement d'une hépatite dégénérative sur le fond d'une cirrhose ou d'un processus toxi-infectieux ; mais elle n'a de valeur que si la jaunisse s'aggrave ; au cours des ictères catarrhaux qui s'effacent, le sel biliaire s'éclipse plus vite que les pigments ».

3°) De même que la disparition du sel biliaire, le taux anormalement bas ou la chute progressive au-dessous de

1 gr. pour 1.000 du cholestérol sanguin, contribuent, au cours des ictères, à fournir un enseignement pronostic des plus sévères. « Ces deux substances (sels biliaires et cholestérol) régressent parallèlement, quand la situation s'aggrave, sans participer à la destinée de la bilirubine ».

C. — INTÉRÊT DANS LA THÉRAPEUTIQUE DES ICTÈRES.

Les enseignements qui découlent de l'étude des dosages sanguins, touchent surtout aux indications de la chirurgie hépato-biliaire.

Ils se résument pratiquement à une notion fondamentale : quels que soient les signes cliniques observés, l'abstention opératoire doit être de règle, lorsque dans un ictère, même douloureux et fébrile,

- les sels biliaires font complètement défaut ;
- le cholestérol est à 1 gr. ou au-dessous.

Vu :

LE DOYEN :
TIFFENEAU.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE :
Ch. LAUBRY.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- ABRAMI (P.). — *Thèse de Paris*, 1910.
- BARIÉTY (M.). — Des sels biliaires, méthode de caractérisation, étude physioclínique (*Thèse de Paris*, 1927, Librairie Arnette).
- BRAULT et GARBAN. — Les troubles de la fonction biliaire dans la cirrhose alcoolique (*Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 30 juin 1914, p. 161, et *Paris Médical*, n° 27, 6 juin 1914).
- BRULÉ (M.). — Recherche sur les ictères (Masson et Cie, éditeurs, 3° édit.).
- BRULÉ et GARBAN. — *Presse Médicale*, n° 40, 16 janvier 1920.
- Les ictères (in Foie, *Traité de Pathologie médicale et de thérapeutique appliquée* (Ed. Maloine, 1920).
- BRULÉ (M.), GARBAN et WEISMANN. — L'étude de la bilirubine du sérum sanguin peut-elle aider à reconnaître la nature d'un ictère ? (*Presse Médicale*, n° 91, 15 novembre 1935, p. 986).
- BRULÉ (M.) et COTTET (Jean). — Quelques éléments de diagnostic différentiel entre les ictères par obstruction cholédocienne et les ictères par hépatite (*Presse Médicale*, 2 novembre 1935, n° 88, p. 1705).
- BRULÉ (M.). — Les troubles de la diurèse au cours des ictères (*Presse Médicale*, 20 juin 1938, n° 67, p. 1265).
- BRULÉ (Marcel). — Diagnostic des calculs du cholédoque (*Problèmes récents d'actualité médicale*, Masson et Cie, Paris, 1930).
- CAROLI. — Les hépatites ictérigènes de la lithiasé vésiculaire (*Thèse Paris*, 1932).
- CARRIÉ. — Les syndromes ictériques (Douin, Paris, 1930).
- CHABROL (Et.). — La fonction biliaire du foie (in *Problèmes actuels de Pathologie médicale*, p. 135 (édit. Masson, Paris, 1932).
- Les enseignements comparatifs du cholestérol et sels biliaires en pathologie hépatique (*Presse Méd.*, 10 novembre 1937, n° 90, p. 1579).
- Traitement de l'ictère catarrhal (*Annales de Médecine*, t. 43, n° 5, mai 1938).
- Les ictères (Masson, édit., 1932).

- CHABROL (Et.) et BÉNARD (H.). — Les ictères (*Actualités Médicales*, J.-B. Baillière et Fils, éditeurs, 1921, 1 vol. in 36).
- Cholémie saline et cholestérinémie (*Gazette des Hôpitaux*, 9 avril 1921).
- CHABROL (Et.), BÉNARD (H.) et BARIÉTY (M.). — Recherches sur les sels biliaires en pathologie hépatique (*Presse Médicale*, 7 juillet 1928, n° 54, p. 849).
- CHABROL (Et.), BÉNARD (H.) et GAMBILLARD (M.). — Le tubage duodénal dans les ictères et les cirrhoses du foie (*Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 18 décembre 1922).
- Le tubage duodénal en pathologie hépatique et biliaire (*Journ. Méd. Français*, p. 92, décembre 1924).
- CHABROL (Et.) et BUSSON (A.). — Recherches quantitatives sur la cholémie pigmentaire à l'état physiologique (*Presse Médicale*, n° 79, 1933, p. 1513).
- CHABROL (Et.), CHARONNAT et BUSSON (A.). — Etudes comparatives des différentes méthodes cholémimétriques (*Compte rendu de la Soc. de Biol.*, 13 juin 1931).
- La valeur sémiologique de la réaction d'Hymans van den Bergh (*Compte rendu de la Soc. de Biol.*, 6 juin 1931).
- La diazo-réaction limite pratiquée directement sur le sérum sanguin (*Compte rendu Soc. Biol.*, 6 juin 1931).
- CHABROL (Et.), CHARONNAT et COTTET (Jean). — Une nouvelle technique de dosage des sels biliaires: la réaction phospho-vanillique (*Compte rendu Soc. Biol.*, 24 février 1934 et 9 juin 1934).
- La réaction phospho-vanillique des sels biliaires dans les extraits pulmonaires et les tissus du chien normal et du chien ictérique (*Compte rendu Soc. Biol.*, 9 et 30 mars 1935).
- CHABROL (Et.) et COTTET (Jean). — Les sels biliaires du sang dans les ictères et les cirrhoses du foie (*Bull. Société Méd. des Hôp. Paris*, 29 mars 1935).
- CHABROL (Et.) et CACHIN (M.). — L'émonctoire hépatique du cholestérol (*Séance de la Soc. de Thérapeut.*, 18 oct. 1934).
- Recherches cliniques sur la sécrétion biliaire à propos d'une statistique récente de 300 observations de tubages duodénaux (*Presse Méd.*, 16 mars 1935, n° 22).
- CHABROL (Et.), SAILLET (Jean) et PARROT (J.-L.). — Le cholestérol dans les ictères infectieux (*Paris Médical*, 15 mai 1937).
- CHABROL (Et.) et PARROT (J.-L.). — L'ictère grave pseudo-lithiasique avec atrophie douloureuse du foie (*Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 19 mars 1937).

- Recherches comparatives sur la teneur en cholestérol du sérum sanguin, du plasma et des globules rouges, d'après une statistique de 112 observations (*Compte rendu Soc. Biol.*, 5 juin 1937).
- CHABROL (Et.) et SALLET (Jean). — Le pronostic lointain des cirrhoses du foie. Etude comparative des polypeptides, du cholestérol et de l'acide cholalique du sang, d'après une statistique de 300 observations (*Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 23 octobre 1936).
- CHAUFFARD. — Leçons sur la lithiase biliaire (Masson, 2^e édit., 1922).
- Les dissociations des états cholémiques (*Presse Méd.*, 29 janvier 1913).
- Les lipoides en pathologie (*Rapport du XV^e Congrès français de médecine*, Bruxelles, mai 1920).
- CHAUFFARD et LAROCHE (G.). — La cholestérinémie (in *Traité de Pathologie et de Thérapeutique appliquée*).
- CHAUFFARD, Guy LAROCHE et GRIGAUT. — Le cycle de la cholestérine dans l'organisme (*Annales de Médecine*, septembre 1920).
- Recherches sur l'origine de la cholestérine biliaire. (*Compte rendu de la Soc. de Biologie*, 1913, t 74, p. 1005-1093).
- CHIRAY et CUNY. — Dosage des acides biliaires dans le liquide duodénal prélevé par tubage (*Journal de Physiologie et de Chimie*, 1927, n° 3, p. 474).
- Sur le dosage cholérimétrique dans la bile et le liquide duodénal. Modifications de technique (*Journ. de Physiologie et de Chimie*, 1929, t. 9, p. 202 et 250).
- CHIRAY et ALBOT. — L'épreuve des concentrations galactosuriques dans le diagnostic des ictères cholestatiques (*Presse Méd.*, 18 octobre 1936, n° 82, p. 1577).
- CHIRAY et BENDA. — *Bull. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, n° 2 et 25 juillet 1924, n° 27).
- CHIRAY et THIÉBAULT. — Les fonctions hépato-biliaires. Valeur et choix des tests de l'insuffisance hépatique (Masson, édit., Paris, 1930).
- CLOTENS. — Estimation quantitative des sels biliaires dans le sérum (*Soc. Méd. de Montpellier*, juin 1922).
- Essai de pathogénie des états cholalémiques (*Thèse de Montpellier*, 1922).
- COTTET (J.) et MION. — Le dosage des acides biliaires dans le sang. Méthodes et résultats (*Revue Médico-chirurgicale des Maladies du Foie, du Pancréas et de la Rate*, Paris, 1935).

- COTTET (J.). — Une nouvelle technique de dosage des sels biliaires dans le sang, ses résultats cliniques (*Thèse Paris*, 1935).
- COTTIN. — Etude sur les hémocoanies (*Thèse Paris*, 1911).
- CUNY. — Le dosage des sels biliaires dans la bile et le liquide duodénal (*Thèse de Pharmacie*, Paris 1930).
- DESCOMPS. — Sur un nouveau procédé de dosages de l'urobiline. (*Thèse Paris*, 1910).
- DESCOMPS, GOIFFON et BROUSSE. — Le dosage de l'urobiline dans l'urine et les matières fécales (*Journ. de Physiologie et de Chimie*, 7^e série, t. 30, août 1924).
- DOUMER. — Recherches pour servir à l'étude de la cholalurie. (*Thèse Paris*, 1922).
- FEINSTEIN. — Valeur pratique du tubage duodénal dans les ictères. (*Thèse Paris*, 1922).
- FIESSINGER et WALTER. — Nutrition, t. I, n° 3, Paris 1935 (Douin, éditeur).
- FIESSINGER. — La fonction biliaire et son exploration fonctionnelle (*Journal des Praticiens*, 12 octobre 1929).
- FIESSINGER et LYON-CAEN. — *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, novembre 1910).
- GAMBILLARD. — Le tubage duodénal en pathologie hépatique. (*Thèse de Paris*, 1924).
- GILBERT, CHABROL (E.) et BÉNARD (H.). — La cholémie saline dans les ictères (*Compte rendu Soc. Biol.*, t. 83, p. 1602).
- Recherches stalagmométriques sur la cholurie saline. (*Compte rendu Soc. Biol.*, 15 janvier 1921).
- GILBERT et CHABROL (Et.). — La biligénie normale et pathologique. *Traité des maladies du sang de Gilbert et Weinberg*. t. 2 (Baillière, Paris, 1913).
- GILBERT, CHABROL (Et.) et BÉNARD (H.). — *Compte rendu du Congrès de Médecine de Lyon*, 28 octobre 1911, et *Presse Méd.*, 7 février 1912.
- *Presse Méd.*, 7 février 1912.
- La cholémie saline dans les ictères (*Compte rendu Soc. Biol.*, 19 décembre 1920).
- GILBERT et CHABROL (Et.). — La biligénie normale et pathologique (*Traité des maladies du sang de Gilbert et Weinberg*, t. 2, Paris, 1913. Baillière, édit.).
- GILBERT et HERSCHER. — Sur la teneur en bilirubine du sérum sanguin dans les cirrhoses alcooliques.
- GOUGET. — Les cholémies dissociées (*Presse Méd.*, 7 fév. 1914).
- FOUCHET. — Méthode de dosages de la bilirubine du sérum sanguin.

- GRIGAUT. — Le cycle de la cholestérolémie (*Thèse Paris*, 1913).
- Pathogénie de la lithiase biliaire. Rôle de l'hyper-cholestérinémie (*Presse Méd.*, 17 novembre 1913, p. 129).
- HYEM. — *Bulletin et Mémoire de la Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 22 juillet 1887 et 3 décembre 1889).
- HINGLAIS. — L'origine des pigments biliaires, d'après A.-R. Riche. (Chaline, édit.).
- HERZFELD et HAEMMERLI. — Die Galle im Stoffwechsel. Eine neue quantitative Gallensaure - Bestimmungsmethode (*Schweiz. Med. Woch.*, 1924, t. LIV, p. 141).
- Die galle im Stoffwechsel (*Schweiz. Med. Woch.*, 1925, t. LV, p. 142 et 164).
- HOOVER and BLANKENHORN. — Dissociated Jaundice (*Arc. of Int. Med.*, 1916, t. XVII, p. 289).
- HYMANS VAN DEN BERGH. — La recherche de la bilirubine dans le plasma sanguin par la méthode de la réaction diazoïque. (*Presse Méd.*, n° 45, 4 juin 1921, p. 441).
- KATAYAMA. — Bile acids in jaundice (*Arc. of Int. Med.*, 1928, t. XLII, p. 916).
- LABBE et DOUMER. — A propos des ictères dissociés. Le mécanisme de la cholaturie au cours des ictères prolongés. (*Annales de Méd.*, t. XIV, 1923, p. 45).
- LEMIERRE et BRULÉ (M.). — *Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 23 décembre 1910.
- *Paris Médical*, 6 juin 1911.
- LEMIERRE, BRULÉ (M.), WEILL (André) et LAUDA. — L'Examen chimique et ultra-microscopique du Sang des l'Etude de l'absorption intestinale des graisses. Recherches cliniques et expérimentales sur le rôle du foie et du pancréas (*Bul. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, t. 2, p. 72, 1913).
- LEMIERRE, BRULÉ (M.) et WEILL (A.). — L'Epreuve des Hémococonies, son application à l'étude de la sécrétion biliaire. (*Paris Médical*, 6-6-1914).
- LEMIERRE et LEVESQUE (J.). — Rétention biliaire dissociée pendant la convalescence d'une spirochétose. Cholémie pigmentaire normale et cholaturie simultanée. (*Bul. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 12-1-1923).
- KLOTZ (Boris). — Les Ictères par Cholédocytes (*Thèse Paris*, 1935).
- LIAN, SASSIER, FACQUET et FRUMUSAN. — Valeur séméiologique du dosage pondéral de la Fibrinémie dans les affections hépatiques (*Bul. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 1936, p. 603).
- LETULLE et HUGONNET. — Les phosphatases du sérum sanguin (*Presse Méd.*, 2-7-1938, n° 53, p. 1055).

- LYON-CAEN. — La tension superficielle. Son application à la différenciation des cholaluries et à l'étude du Foie dans les Ictères (*Thèse de Paris*, 1910).
- MEILLÈRE. — Recherches et caractérisation des sels biliaires dans l'urine (*Compte rendu Soc. Biol.*, 2-5-1913).
- MERKLEN (Prosper). — Dissociation pigmento-cholatique (*Le Monde Méd.*, sept. 1917).
- METZGER et BARTHÉLEMY (B.). — Du dosage de la Phosphatase sérique dans les affections hépatiques (*Soc. Méd. de Strasbourg et du Bas-Rhin*, 19-12-1936).
- MEULENGRACHT. — *Arch. f. Klin. Méd.*, t. CXXXII, p. 285.
- SPETTENKOFER. — Notiz über eine neue Reaktion auf Gallen und Zucker (*Ann. Chem. Pharm.*, 1844, 42, 90).
- STERNE. — *Thèse Paris*, 1935.
- VILLE et DERIEN. — Réactions colorées des sels biliaires avec la vanilline et avec l'aldéhyde anisique (*C. R. Soc. Bio.*, 1908, 64, 905).
- WEIL (O.). — Etude clinique de la fonction pancréatique par le tubage duosénal (*Bruxelles Médical*, 19-10-1924).

TABLE DES MATIERES

PREMIERE PARTIE

INTRODUCTION	13
QUELQUES PROCÉDÉS D'EXPLORATION DE LA FONCTION BILIAIRE.	15
COMMENTAIRES CRITIQUES SUR CES PROCÉDÉS	35

DEUXIEME PARTIE

MÉTHODES RÉCENTES DE DOSAGE DES ÉLÉMENTS BILIAIRES DANS LE SANG	43
ETUDE BIOLOGIQUE	59
— Ictères par obstruction cholédocienne	60
— Ictères catarrhaux et infectieux bénins	73
— Ictères cirrhotiques	91
— Ictères graves ou aggravés	112
— Enseignements comparatifs fournis par quelques méthodes d'exploration de la fonction biliaire	122
CONCLUSIONS	137
BIBLIOGRAPHIE	141



IMPRIMERIE SPECIALE
DE LA LIBRAIRIE
LOUIS ARNETTE



